

Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. D. Bartsch

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin/ Gastroenterologie und
Endokrinologie der Zentralklinik Bad Berka
Prof. Dr. D. Hörsch

**Sicherheit und Effektivität der kombinierten Behandlung
mittels lokal - ablativer Therapie und Peptid - Rezeptor
vermittelter Radionuklidtherapie bei Patienten mit
neuroendokrinen Neoplasien und hoher funktioneller Aktivität
oder Remissionsdruck**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der
Philipps – Universität Marburg

vorgelegt von
Fabian Landers
aus Weimar

Marburg 2017

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philips – Universität Marburg
am 07.11.2017**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. D. Hörsch

Korreferent: Herr Prof. Dr. M. Luster

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Neuroendokrine Neoplasien	1
1.1 Epidemiologie	2
1.2 Neuroendokrine Neoplasien in Deutschland	4
1.3 Tumorsyndrome.....	4
1.4. Klassifikation Gastroenteropankreatischer Neuroendokriner Neoplasien ..	6
1.5 TNM-Stadieneinteilung und Grading.....	7
2. Diagnostik der Neuroendokrinen Neoplasien	9
2.1 Laborchemische Diagnostik	9
2.2 Histopathologie und Immunhistochemie	10
2.3 Radiologisch und nuklearmedizinisch bildgebende Verfahren	11
2.3.1 Transabdomineller Ultraschall	11
2.3.2 Endoskopie und Endosonographie	12
2.3.3 Computertomographie und Magnetresonanztomographie	12
2.4 Nuklearmedizinische Verfahren	14
2.4.1 Somatostatinrezeptoren.....	14
2.4.2 Somatostatinanaloga und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie	15
2.4.3 Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie	17
3. Therapiemöglichkeiten der Neuroendokrinen Neoplasien	22
3.1 Chirurgie	23
3.2 Biotherapie	23
3.3 Chemotherapie und Molekulare Therapie	24
3.4 Lebergerichtete Therapie.....	25
3.4.1 Radiofrequenzablation	25
3.4.2 Selektive interne Radiotherapie	26
3.4.3 Transarterielle Chemoembolisation	26
3.5 Nuklearmedizinische Peptid-Radiorezeptor-Therapie.....	30
4. Material und Methoden.....	35
4.1 Patientendokumentation	35
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien	35
4.3 Datenerhebung.....	35
4.4 Tumorpathologie.....	36
4.5 Nebenwirkungen	37
4.6 Karnofsky - Index.....	38
4.7 Statistische Datenauswertung.....	39

5. Ergebnisse	42
5.1 Deskriptive Statistik.....	42
5.1.1 Allgemeine Patientendaten	42
5.1.2 Klinische Daten	43
5.1.3 Immunhistochemie.....	47
5.1.4 Nuklearmedizin - Radio-Rezeptor-Therapie	48
5.1.5 TACE	52
5.1.6 Laborchemische Veränderungen.....	52
5.1.7 Therapieansprechen	53
5.2 Überleben	56
5.2.1 Gesamtüberleben	56
5.2.2 Geschlechtsabhängiges Überleben	58
5.2.3 Altersabhängiges Überleben.....	59
5.2.4 Überleben nach Karnofsky-Index.....	60
5.2.5 Überleben nach Lokalisation der Primärtumore.....	61
5.2.6 Überleben nach Resektion des Primärtumors	63
5.2.7 Überleben nach vorangegangener Chemotherapie.....	64
5.2.8 Überleben nach Grading.....	66
5.2.9 Überleben nach Metastasierung	68
5.2.10 Überleben nach Nuklidtherapie.....	69
5.2.11 Überleben nach TACE	71
6. Diskussion.....	76
6.1 Grenzen und Rückschlüsse der Untersuchung.....	76
6.2 Überleben	79
6.3 Überleben unter der PRRT und TACE.....	80
6.2.2 Überleben in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter.....	91
6.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index.....	91
6.2.4 Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.....	92
6.2.5 Überleben in Abhängigkeit von der Resektion des Primärtumors	93
6.2.6 Überleben in Abhängigkeit von vorangegangener Chemotherapie	94
6.2.7 Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung	95
6.2.8 Überleben in Abhängigkeit vom Tumorigrad.....	96
6.3 Laborchemische Nebenwirkungen der PRRT und TACE.....	98
7. Zusammenfassung	104
7.1 Deutsche Zusammenfassung	104
7.2 Englische Zusammenfassung	107

8. Übersicht der laborchemischen Veränderungen unter Therapie.....	110
9. Anhang	112
9.1 Abkürzungen	114
9.2 Abbildungsverzeichnis.....	116
9.3 Tabellenverzeichnis	118
9.4 Übersichtsverzeichnis	119
9.5 Literaturverzeichnis	120
9.6 Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.7 Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer	140
9.8 Danksagung	141
9.9 Ehrenwörtliche Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Neuroendokrine Neoplasien

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine seltene heterogene endokrine Tumorentität. Sie nehmen ihren Ursprung von der Neuralleiste, dem Neuroektoderm sowie dem Endoderm und umfassen alle malignen Transformationen des disseminierten diffusen neuroendokrinen Systems [152]. Sie können in allen parenchymatösen Organen und Hohlorganen einzeln oder in Zellverbänden im gesamten Gastrointestinaltrakt, im bronchopulmonalen System sowie im Urogenitaltrakt auftreten und sind durch den immunhistochemischen Nachweis neurosekretorischer Vesikelproteine definiert. Besonders häufig werden NEN im Gastrointestinaltrakt (66,9 %) und im Bronchopulmonalsystem (24,5 %) beobachtet [100]. Seltene Primärlokalisationen der NEN, wie die weibliche Brust oder die Hirnhäute wurden bereits in der Literatur beschrieben [7,45].

Bei einigen Patienten kann die Lokalisation, trotz dem heutigen radiologischen Fortschritt, nicht definiert werden. Häufig liegt gleichzeitig eine Fernmetastasierung vor. In solchen Fällen handelt es sich um eine NEN mit unklarer Primärlokalisation - Carcinoma of unknown primary (CUP).

Der Terminus „neuroendokrin“ beschreibt die Fähigkeit zur Synthese spezifischer Transmitter. Die Freisetzung von Peptidhormonen und biogenen Aminen ist jedoch nicht obligat [12]. Aufgrund dieser Eigenschaft kann die klinische Einteilung der NEN in funktionelle und nicht-funktionelle Tumore vorgenommen werden.

NEN bilden eine heterogene Gruppe aus hoch differenzierten neuroendokrinen Tumoren bis hin zu niedrig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen. Abhängig von ihrer Lokalisation, der Tumorbilogie sowie deren Funktionalität und Dignität besitzen sie die Fähigkeit in lokale Nachbarstrukturen zu infiltrieren oder zu metastasieren [10]. Häufige Metastasierungsorte sind die mesenterialen Lymphknoten, die Leber, die Lungen und seltener auch das Skelett oder die Haut. Neben diesen sich negativ auswirkenden Tumoreigenschaften sind ein Erkrankungsalter jenseits des 50. Lebensjahres, eine Primärlokalisation im Pankreas, eine Tumorgöße von mehr als 3 cm, ein Proliferationsindex (Ki-67-Index) größer 2 %, eine bereits erfolgte Fernmetastasierung und insbesondere ein schlechter Differenzierungsgrad prognosemindernde Eigenschaften [112].

Problematisch ist häufig das lange Fehlen von klinischen Symptomen und damit einhergehend ein spätes Erkennen der Erkrankung. Dieser Sachverhalt stellt eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung der NEN dar. Bis heute ist die radikale operative Resektion nicht metastasierter Frühstadien der Erkrankung der einzige kurative Behandlungsansatz.

Neue Behandlungsansätze stehen derzeit bei vorangeschrittener Erkrankung zur Verfügung. Dabei sollte der Fokus in der Therapie auf die Symptomkontrolle und die Reduktion der Tumormasse gelegt werden, um den Erhalt einer adäquaten Lebensqualität unter der Erkrankung zu gewährleisten. Jeder Patient ist hierfür individuell in einem interdisziplinären Expertengremium zu diskutieren und evidenzbasiert zu behandeln.

Aufgrund der zu beobachtenden Inzidenz- und Prävalenzzunahme, auch bedingt durch oder gerade wegen dem Fortschritt von technisch-diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, erhalten neuroendokrine Neoplasien eine immer größer werdende Aufmerksamkeit im klinischen Alltag und in der Forschung [107].

1.1 Epidemiologie

Die NEN sind mit einem Anteil zwischen 0,5 % - 1,25 % an allen Malignomen vertreten und haben eine Inzidenzzunahme von bis zu 6 % jährlich [22,59].

Die gegenwärtigen Inzidenzraten werden zwischen 0,3 - 5,25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben und treten im Vergleich mit anderen malignen Entitäten relativ selten auf [87,104,108,182]. Diese große Variabilität der Inzidenz ist abhängig von Alter, Geschlecht und Ethnie [91]. Verschiedene Studien haben zuletzt gezeigt, dass die Häufigkeit der diagnostizierten NEN in den letzten drei Jahrzehnten signifikant angestiegen ist [61, 70, 100].

Die Inzidenzzunahme der neuroendokrinen Tumorerkrankungen ist durch überarbeitete Klassifikationssysteme, endoskopische Krebsvorsorgeuntersuchungen und dem technologischen Fortschritt in der Diagnostik dieser Erkrankungen erklärbar.

Die Prävalenz der Erkrankung ist heute wohl häufiger als allgemein angenommen und wird mit etwa 35 pro 100.000 Einwohner angegeben. Dies ist auch durch die gestiegene Lebenserwartung der Patienten bedingt [182].

Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem 35. Lebensjahr an und der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Eine prospektive Studie in Österreich ergab, dass Männer mit einer Erkrankungshäufigkeit von 2,51 pro 100.000 Einwohner nur unwesentlich häufiger betroffen waren als Frauen, deren Erkrankungshäufigkeit bei 2,36 pro 100.000 Einwohner lag [104]. Untersuchungen in den USA von Yao et al. wiesen mit einem Verhältnis von 1,2 Männern zu 1 Frau und in Japan von Ito et al. mit einem Verhältnis von 2 Männern zu 1 Frau auf ähnliche Ergebnisse hin [70,182].

Bezüglich ethnischer Verteilungsmuster ist das Erkrankungsrisiko für NEN des Rektums besonders bei asiatischen und schwarzen Patienten und für NEN der Lunge bei Kaukasiern erhöht [182].

In der Zusammenschau der gesamten Lokalisationen und Verteilungsmuster zeigen NEN ein weniger aggressives Verhalten als andere karzinomatöse Entitäten. Häufig wird ein langsames Wachstum mit einer langen Überlebenszeit bei den betroffenen Patienten beobachtet. Auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien nach bereits erfolgter Fernmetastasierung kann dies beobachtet werden [112].

Bedeutenden Einfluss auf das Überleben haben der histopathologische Differenzierungsgrad und das Tumorgrading, welches sich am Proliferationsindex orientiert. In der Gesamtbetrachtung sinkt das 10-Jahres-Überleben mit der Zunahme des Proliferationsindex. Ab einem Ki-67 kleiner 5 % ist das 10-Jahres-Überleben bis zu 78 % und fällt mit Zunahme des Ki-67 größer 10 % auf lediglich 24 % [90,113]. Andere Untersuchungen zeigten ein 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 43 % und 77,5 %, was für eine große prognostische Spannweite spricht und eine differenzierte Betrachtung der einzelnen neuroendokrinen Entitäten zur Folge haben sollte [112].

Neuroendokrine Neoplasien können sowohl sporadisch als auch hereditär als Teil von Tumorprädispositionssyndromen, wie der Multiplen endokrinen Neoplasie, dem von Hippel - Lindau Syndrom, den Neurofibromatosen und der Tuberösen Sklerose auftreten [6,189]. Des Weiteren zeigen 15 % bis 25 % aller NEN eine synchrone oder metachrone Assoziation mit anderen Tumorentitäten auf. Oft handelt es sich dabei um Adenokarzinome, die sich häufig im Kolon lokalisieren lassen [40].

Die häufigsten NEN sind gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET). Deren Ursprungsorte, wie von Klöppel et al. vermutet und von Niederle et al. bestätigt, liegen bevorzugt im Magen (23 %), im Appendix (21 %), im terminalen Ileum (15 %) sowie im Kolon und Rektum (14 %) [77,104]. Prägnant ist, dass bei jüngeren Patienten die Lokalisation des Primarius zumeist in dem Appendix und den Lungen vorliegt [104,127]. Dem gegenüber stehen andere Publikationen, in denen das terminale Ileum als häufigstes befallenes Organ beschrieben wurde [63,91,100].

1.2 Neuroendokrine Neoplasien in Deutschland

Das deutsche Register für neuroendokrine Tumore analysierte von 1999 bis 2010 die Daten von 2009 Patienten. Die Inzidenz betrug 2 bis 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose betrug 56,4 Jahre. Das Erkrankungsalter der Patienten erstreckte sich vom 14. bis zum 93. Lebensjahr. Dabei wurde ein leicht erhöhtes Vorkommen bei Frauen beobachtet [22]. Der häufigste Befall war mit 34,2 % das Pankreas, mit 25,8 % das Jejunum und das Ileum, mit 6,5 % der Magen, mit 6,9 % das Kolon und mit 4,8 % das Duodenum. Ein Zweittumorbefall wurde bei 12 % der Patientenkohorte diagnostiziert. Das 5-Jahres-Überleben für das Gesamtkollektiv betrug 85 % und das 10-Jahres-Überleben 70 %. Dabei war eine hochsignifikante Abhängigkeit von der ersten Therapieform und dem Ki-67-Index zu beobachten. Chirurgisch intervenierte Patienten hatten ein 5-Jahres-Überleben von 82 % und gleichzeitig ein längeres Überleben als nicht Operierte. Ebenfalls war das 5-Jahres-Überleben abhängig vom Tumorgrading und zeigte sich wie folgt:

- 88 % bei einem Ki-67 \leq 2 %,
- 82 % bei einem Ki-67 = 3 % - 20 % und
- 33 % bei einem Ki-67 > 20 % [22].

1.3 Tumorsyndrome

Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts können abhängig von ihrem Ursprungsort und der Funktionalität des Tumors verschiedene klinische Symptome hervorrufen. Die Darstellung der einzelnen Syndrome ist dabei abhängig von den sezernierten Peptidhormonen und biogenen Aminen. Etwa

30 % bis 40 % aller gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien zeigen eine hormonelle Aktivität und sind somit formal *funktionell aktive* Tumore. Fehlt das Merkmal der Hormonfreisetzung spricht man von *nicht-funktionell aktiven* Tumoren [114]. Diese Eigenschaft kann in der diagnostischen Routine herangezogen und zu einer frühzeitigen Diagnosestellung führen.

Das häufigste funktionelle Syndrom ist das Karzinoidsyndrom, das durch die unregelmäßige Sekretion von Serotonin verursacht wird und erstmalig 1890 beschrieben wurde [129]. Diesem liegt meist eine hepatische Metastasierung zugrunde. Etwa 20 % - 30 % der Patienten mit dieser Form der Metastasierung können ein solches Syndrom entwickeln. Gekennzeichnet ist es durch das vermehrte Auftreten einer Flushsymptomatik (90 %), Diarrhoen (80 %), Bauchschmerzen sowie in wenigen Fällen durch eine Rechtsherzinsuffizienz als Folge einer Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz (20 %) [114]. Ist das Pankreas befallen, werden je nach Primarius vermehrt Gastrin und Insulin freigesetzt. Seltene sezernierte Hormone sind Glukagon, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Somatostatin [54,75]. Weitere Syndrome stellen das Zollinger-Ellison-, Verner-Morrison- und Glukagonomsyndrom dar (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Hypersekretionssyndrome

funktioneller Tumor	Hormon	Lokalisation des Primärtumor	Klinik
Karzinoidsyndrom	Serotonin	Dünndarm (bes. Ileum) Bronchialsystem Pankreas Rektum (selten)	Flush (85 %), sekretorische Diarrhöen (75 %), Karzinoisherz (25 %), Bronchospasmus (< 10 %)
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Gastrin	Pankreas Duodenum	rezidivierende Magen-Darm-Ulzera (v.a. in atypischer Lokalisation und multipel), sekretorische Diarrhöen, Steatorrhö, Maldigestion
Insulinom	Insulin	Pankreas	Whipple-Trias: Hypoglykämie (< 45 mg/dl), hypoglykämische Symptome, Reversibilität nach Glukoseaufnahme
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Hyperglykämie, Erythema necroticans migrans, Anämie, Mangelernährung
Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)	VIP	Pankreas	wässrige Diarrhöen, Hypokaliämie, Achlorhydrie, metabolische Azidose, gelegentlich Flush
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas Duodenum	Steatorrhöen, Diarrhöen, Cholelithiasis, Diabetes mellitus

modifiziert nach Sigal et al. 2012 und Komminoth et al. 2015 [80,152]

Von den funktionell aktiven Tumoren sind, wie bereits erwähnt, die nicht-funktionell aktiven Tumore abzugrenzen. Die Diagnose erfolgt hier in vielen

Fällen sehr spät, da die klinischen Symptome oft erst bei lokaler Größenprogredienz und nach erfolgter Fernmetastasierung festgestellt werden können. Eine tumorbedingte B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust sind unspezifische Erstsymptome und können mit der Erkrankung einhergehen [9,121].

1.4. Klassifikation Gastroenteropankreatischer Neuroendokriner Neoplasien

Die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore stellen mit etwa 60 % den größten Anteil der NEN dar. Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 unterteilt die NEN hinsichtlich ihrer histologischen Differenzierung und ihrer proliferativen Aktivität. Des Weiteren unterscheidet man zwischen hoch differenzierten benignen und fraglich benignen neuroendokrinen Tumoren und niedrig differenzierten malignen neuroendokrinen Karzinomen. Orientierend an ihrer embryonalen Genese folgte eine ältere Einteilung in Vorder- (Lunge, Magen, Duodenum und Pankreas), Mittel- (Jejunum, Ileum, Appendix und rechtsseitiges Kolon) und Enddarmtumore (linksseitiges Kolon, Rektum) [95].

Aktuell finden 3 verschiedene Klassifikationssysteme für die Beschreibung von NEN Anwendung. Unterteilt werden diese in eine überarbeitete WHO-Klassifikation von 2010, eine TNM- und Gradingeinteilung nach der European NET Society (ENETS) und eine an der siebten Auflage orientierenden TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2010 geht davon aus, dass alle neuroendokrinen Neoplasien potentiell maligne sind und eine Unterscheidung bezüglich ihrer Metastasierungswahrscheinlichkeit vorgenommen wird. Daneben werden tumorbiologische und histopathologische Eigenschaften berücksichtigt.

Neuroendokrine Neoplasien werden aus heutiger Sicht in gut bis mäßig differenzierte und in Abhängigkeit ihres Ki-67-Index, ihres Mitoseindex und ihrer Größe in neuroendokrine Tumore Grad 1 und 2 sowie in niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome Grad 3 eingeteilt [109,139].

Entscheidend für die Tumorklassifikation und die Prognose- und Aggressivitätsabschätzung der gastroenteropankreatischen NEN (GEP-NEN) ist das Gradingssystem, welches sich an der proliferativen Aktivität des Tumors

orientiert [42]. Diese wird anhand der immunhistochemischen Bestimmung des Ki-67/MIB1-Index oder der Mitosenzählung bestimmt und unterteilt die Tumore in 3 Kategorien (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation gastroenteropankreatischer NEN nach der WHO
2010

Neuroendokrine Neoplasien	Ki-67(%) ¹	Mitosen (10HPF) ²
Neuroendokriner Tumor - NET		
G1	≤2	<2
G2	3 - 20	2 - 20
Neuroendokrines Karzinom - NEC		
G3	>20	>20
gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom (MANEC)		
Hyperplastische und präneoplastische Läsionen		
¹ MIB1 Antikörper; in % von 2000 Tumorzellen in Gegenden mit höchster nukleärer Färbung		
² 10 HPF: high power field = 2 cm ² , mind. 40 Felder (40 x Vergrößerung, Gebiete mit höchster mitotischer Dichte)		

modifiziert nach Öberg et al. 2011 [109]

Den Vorzug sollte dabei die Bestimmung des Proliferationsindex haben. Ki-67 ist ein nukleäres Antigen und wird durch den monoklonalen Antikörper MIB-1 detektiert. Die Expression dieses Markers ist vorwiegend während der G1-, S-, G2- und Mitosephase des Zellzykluses, nicht jedoch während der Ruhephase G0. So können sich teilende Zellen mit Hilfe des Ki-67-Antikörpers markiert werden und als Wachstumsmarker für die Bestimmung des Proliferationsindex herangezogen werden [150].

1.5 TNM-Stadieneinteilung und Grading

Basierend auf den Leitlinien der ENETS erfolgte auf der Frascati-Konferenz 2006 erstmals eine TNM-Stadieneinteilung für GEP-NET des Vorderdarms (= foregut) [137]. 2007 wurde eine Erweiterung dieser Klassifikation für Tumore des Mitteldarms (= midgut) und Hinterdarms (= hindgut) vorgenommen und ermöglichte eine stadiengerechte Einteilung dieser [138]. Nachfolgend erschien 2009 die 7. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation, die erstmalig neuroendokrine Tumore betrachtete und sich weitestgehend an den Vorschlägen der ENETS-Klassifikationen orientierte. Zu beachten ist, dass weiterhin Unterschiede in der

Klassifikation GEP-NEN für das Pankreas und den Appendix in der UICC- sowie der ENETS-Einteilung bestehen. Um Verwechslungen zu vermeiden, sollten hier stets beide Klassifikationssysteme Anwendung finden [80]. Neu überarbeitete ENETS-Klassifikationen wurden 2016 vorgestellt.

2. Diagnostik der Neuroendokrinen Neoplasien

Das langsame Wachstum und die unterschiedlichen Ausprägungen der neuroendokrinen Entitäten erschweren die Diagnostik und nicht selten können Jahre bis zur Erstdiagnose vergehen. Daher sollte eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einer weiterführenden radiologischen Diagnostik vorangehen. Die in Tabelle 1 dargestellten klinischen Tumorsyndrome können dabei den Verdacht bei endokrin aktiven Tumoren anhand der bekannten Symptome stärken [10]. Gleichzeitig ist die Eigenschaft und die Fähigkeit Peptidhormone und biogene Amine zu produzieren in der laborchemischen Analytik von relevanter Bedeutung. Erweitert wird das diagnostische Vorgehen und das Tumorstaging durch bildgebende Verfahren und kann bei hereditären Verdacht auf ein Tumorsyndrom, wie der Multiplen endokrinen Neoplasie, durch eine prädiktive genetische Diagnostik ergänzt werden.

2.1 Laborchemische Diagnostik

Die serologische Bestimmung von Tumormarkern, besonders von Chromogranin A (CgA) und Synaptophysin kann die Diagnostik von NEN unterstützen, sollte aber nicht als Screeningparameter zur Tumorsuche verwendet werden.

Als sensitivster Biomarker für die Diagnostik, Verlaufskontrolle und therapeutische Evaluation der Erkrankung ist das Glykoprotein CgA zu nennen [120]. Das ubiquitär in neuroendokrinem Gewebe vorkommende CgA besitzt für GEP-NEN eine hohe Sensitivität (56 % - 85 %) und Spezifität (64 % - 96 %). Zu beachten ist, dass eine CgA-Erhöhung auch bei Folgendem vorliegen kann:

- Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren,
- Hypophysenadenom,
- Neuroblastom,
- Phäochromozytom,
- Primärer Hyperparathyreoidismus,
- medullären Schilddrüsenkarzinom,
- Herzinsuffizienz
- sowie Nieren- oder Leberversagen

und sollte differentialdiagnostisch berücksichtigt werden [12,34,64]. Weitere Tumormarker sind das Protein Gen Produkt 9.5 (PGP9.5), die

neuronenspezifische Enolase (NSE) und das CD56-Antigen (Neural cell adhesion molecule, NCAM). Diese werden als unsichere Markerproteine angesehen und finden selten Verwendung [146].

Funktionell aktive Tumore sezernieren gleichzeitig spezifische Hormone und Transmitter, wie z.B. Gastrin, Insulin, Glukagon, VIP und Serotonin, die zur Erhärtung der Diagnose beitragen können (Tabelle 1). Zusätzlich kann eine Serotoninerhöhung im Serum und eine gesteigerte 5-HIES-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bei einem Karzinoidsyndrom einen Hinweis auf eine neuroendokrine Erkrankung geben [10].

2.2 Histopathologie und Immunhistochemie

In Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad weisen neuroendokrine Tumorzellen verschiedene Charakteristika auf. Zellen gut differenzierter Tumore besitzen einen uniformen Zellkern und fein granuliertes Zytoplasma und organisieren sich in trabekulären oder soliden Zellverbänden. Wenig differenzierte Tumore bestehen aus polymorphen Zellen mit großen Nukleolus, zahlreichen Mitosen und bilden Nekrosen aus [9].

Durch immunhistochemische Färbemethoden ist die Diagnostik einer NEN fast immer möglich. Wesentliche Marker für die Beurteilung endokriner Differenzierungen sind CgA, Synaptophysin und das CD56-Antigen [36]. Daneben ist die Bestimmung der Proliferationsrate für das Grading mit Hilfe des Ki-67-Index ein wichtiger prognostischer Marker [140].

Chromogranin A kommt in Sekretgranula besonders gut differenzierter neuroendokriner Zellen vor und kann bei niedrig differenzierten Zellen fehlen [39,136]. Die Färbung mit Synaptophysin ist spezifisch, da es in Neuronen synthetisiert und in präsynaptischen Vesikeln gespeichert wird und ausschließlich hier vorkommt. NSE hat dagegen nur eine geringe Spezifität. Es findet sich im Zytoplasma neuroendokriner Zellen sowie in vielen weiteren Zellen wieder. Es kann zudem zu Kreuzreaktionen mit den Isoformen der Enolase anderer Zellen kommen [154]. Zahlreiche weitere Biomarker wie die Aldehyddehydrogenase (1A1), Tumorphosphatase (TPD52) und Neuronale Zelladhäsionsmoleküle (NCAM) sind in der Literatur beschrieben, zeigten jedoch häufig kontroverse Ergebnisse oder waren Grundlage nur einer einzigen Studie [2,76].

Weitere Eingrenzungen können durch den Nachweis der erwähnten spezifisch synthetisierten neuroendokrinen Hormone wie Gastrin, Insulin, VIP oder auch Glukagon erfolgen.

2.3 Radiologisch und nuklearmedizinisch bildgebende Verfahren

Die Heterogenität der NEN ist eine Herausforderung in Therapie und Bildgebung zugleich. Neben der Tumorlokalisation sind die biochemischen, histopathologischen und molekulargenetischen Eigenschaften der neuroendokrinen Entitäten von entscheidender Bedeutung für die Wahl des geeigneten Diagnostikums. Dabei stellen die Bestimmung des Primarius und die Beurteilung einer möglichen Metastasierung die zentralen Fragestellungen dar. Hierfür steht eine große Vielfalt verschiedener Methoden zur Verfügung. Neben konventionellen radiologischen Verfahren wie transabdomineller Ultraschall, Röntgen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Endosonographie (EUS) und Angiographie kommen heute auch vermehrt nuklearmedizinische Untersuchungen wie Skelettszintigraphie, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) und Positronenemissionstomographie (PET) zum Einsatz [5,162]. Nachfolgend werden diese Verfahren näher erläutert.

2.3.1 Transabdomineller Ultraschall

Der transabdominelle Ultraschall wird häufig als primär orientierendes Standarddiagnostikum eingesetzt. Er kann auch in Kombination mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel verwendet werden. Diese dynamische Untersuchungsmethode ist für den Patienten ohne Strahlenbelastung. Der Erfolg sowie die Qualität der Untersuchung sind jedoch stark untersucherabhängig [20]. Je nach Größe und Ort des Primärtumors hat diese Untersuchungsform eine Sensitivität zwischen 6 % und 86 % [134]. Einschränkende Organdarstellungen können dabei durch Überlagerungen gasgefüllter Darmschlingen bedingt sein. Auch hepatische Metastasen können mit dieser Methode detektiert werden. Die Sensitivität für Lebermetastasen wird in der Literatur mit 63 % angegeben [5].

Eine ähnliche Anwendungsform ist der intraoperative Ultraschall (IOUS) zur Darstellung der genauen Lokalisation einzelner oder mehrerer Läsionen.

Besonders kleine und multiple Läsionen im Pankreas lassen sich mit einer Sensitivität bis zu 97 % nachweisen [142].

2.3.2 Endoskopie und Endosonographie

Die Endoskopie hat sich insbesondere für die Diagnostik von gastralen, duodenalen und rektalen NEN bewährt. Die Kombination aus Endoskopie und EUS mit einer Hochfrequenzultraschallsonde (7,5 MHz - 10 MHz) findet häufig in der Beurteilung von Magen-, Zwölffingerdarm- und Bauchspeicheldrüsentumoren Verwendung [96,98]. Der Vorteil dieses kombinierten Eingriffs ist die Gewinnung von Biopsiematerial und die Bewertung der lokalen Tiefeninfiltration mit Beurteilung der Lymphknoten. Zudem ist diese Technik besonders hilfreich zur Detektion kleiner Pankreastumore [98,99].

Die Endosonographie ist eine technisch anspruchsvolle Untersuchungsmethode mit untersucherabhängigen Ergebnissen [142]. Die Sensitivität dieser Methode wird in verschiedenen Studien mit 79 % - 100 % angegeben. Spezifisch auf das Duodenum bezogen, erzielt diese Herangehensweise jedoch lediglich 45 % - 60 % [96,100].

Im Einzelfall kann auch die Kapselendoskopie für die Dünndarmdiagnostik indiziert sein. Auch werden vermehrt therapeutische Eingriffe (Entlastung von Abszessen und Pseudozysten, ggf. Ableitung von Gallen- oder Pankreassekreten) über den EUS vorgenommen [20].

2.3.3 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

CT und MRT sind weit verbreitete bildgebende Untersuchungsmethoden und finden häufig Anwendung in der Darstellung von GEP-NEN. In einer einzigen Untersuchung können neben der Beurteilung des Darmlumens und der Darmwand auch die Lokalinfiltration, das Mesenterium sowie Lymphknoten- und Lebermetastasen erfasst und beurteilt werden. Insbesondere in der CT-Diagnostik werden Tumore in Abhängigkeit ihrer Lage und Größe < 1 cm überhaupt nicht, Tumore zwischen 1 cm bis 3 cm nur in 30 % und Tumore > 3 cm in 95 % erkannt [142].

Durch den Einsatz intraluminaler und intravenöser Kontrastmittel kann eine Erhöhung der Sensitivität dieser Methoden erreicht werden. Beim CT-Enteroklysma kommen u. a. Methylzellulose, Polyethylenglykol und Mannitol

zur Kontrastierung des Magen-Darm-Traktes in Kombination mit einem intravenös verabreichten Kontrastmittel zum Einsatz. Hingegen wird beim MR-Enteroklysma Gadolinium-Diethylentriaminpentanessigsäure (Gd-DTPA) als Kontrastmittel verwendet und ist heutzutage eine etablierte Methode in der Dünndarmdiagnostik [12,149].

Auch NEN des Dünndarms zeigen in der CT-Diagnostik die typische Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase mit einer Sensitivität von 84,7 % und Spezifität von 96,9 % bei einem Durchmesser bis maximal 3 cm [118,148].

Zur Pankreasbeurteilung ist die Multidetektorcomputertomographie (MDCT) mit einer Schichtdicke von 2 mm - 3 mm derzeit die Methode der Wahl [170]. Die NEN des Pankreas stellen sich in der arteriellen Phase hyperdens zum restlichen Pankreasgewebe dar. Einzig Insulinome können sich gelegentlich auch zystisch oder hypodens mit randständigem Kontrastmittelenhancement darstellen. Je nach Studie wird eine Sensitivität für diese Untersuchungsmethode zwischen 12 % und 94 % angegeben [5,111]. Dem gegenüber besitzt die MRT in der Pankreasdiagnostik eine höhere Sensitivität zwischen 74 % und 100 %. Auch in der T2-gewichteten MRT zeigen sie eine früharterielle kräftige Kontrastmittelaufnahme sowie hyperintense Eigenschaften [67,170].

Mit Hilfe der Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) lässt sich zudem die Lagebeziehung von Tumoren zum Pankreasgang beurteilen. Eine Infiltration dieser erfolgt aber nur in seltenen Fällen [163]. Die Kombination aus MRT, MRCP und MR-Angiographie (MRA) hat sich in der Pankreasdiagnostik im letzten Jahrzehnt durchgesetzt [5].

Die Darstellung hepatischer Metastasen von NEN sollte in der arteriellen Phase in bi- oder mehrphasischer Untersuchungstechnik stattfinden, da sie hypervaskularisierte Eigenschaften aufweisen. Diese führen in der CT-Untersuchungstechnik nach intravenöser Kontrastmittelgabe zu einer kräftigen Kontrastmittelanreicherung in der frühen arteriellen Phase und deutlicher Demarkierung gegenüber dem Leberparenchym. In der verzögerten portal-venösen Phase (etwa nach 60 - 70 Sekunden) zeigen sie ein ähnliches Verhalten wie das Leberparenchym und heben sich iso- oder hypodens ab.

Man spricht von einem „wash-out Phänomen“. Große Metastasen stellen sich meist inhomogen, zentral zystisch oder hämorrhagisch dar [12,149].

In der MRT zeigen hepatische Metastasen in der T1-gewichteten Sequenz hypointense und in der T2-gewichteten Sequenz hyperintense Eigenschaften, häufig auch mit typischen Flüssigkeitsspiegeln [155]. Im Kontrastmittelverhalten zeigen sie früharteriell eine kräftige Kontrastmittelaufnahme und in der Spätphase hypointense Eigenschaften gegenüber dem Leberparenchym. Große Metastasen sind in vielen Fällen inhomogen organisiert.

Zusammenfassend ist in der Diagnostik hepatischer Metastasen die kernspintomographische Kombination mit leberspezifischem Kontrastmittel der CT aktuell überlegen. Dabei zeigen alle Leberabsiedlungen ein hypointenses Verhalten und sind somit sogar kontrastmittelunabhängig. Gleichzeitig ist die Genauigkeit in der Beurteilung hepatischer Herde bei einem neuroendokrinen Ursprung gesteigert [149,186]. In vielen Fällen muss die Diagnostik von Ultraschall, CT und MRT mit nuklearmedizinischen Verfahren kombiniert werden [64].

2.4 Nuklearmedizinische Verfahren

Der nuklearmedizinische Stellenwert rückt hinsichtlich der Diagnostik und insbesondere auch der Therapie von NEN seit den letzten Jahren mehr denn je in den Mittelpunkt. Daneben können durch nuklearmedizinische Untersuchungen die Tumoraktivitäten beschrieben und anhand definierter Einteilungskriterien unterteilt werden. Dieses Vorgehen ist hinsichtlich der zu erwartenden Prognose und nachfolgenden Therapieplanung unerlässlich.

2.4.1 Somatostatinrezeptoren

Die Entdeckung des Somatostatin und die erstmalige Beschreibung 1973 hat in den letzten Jahren das diagnostische und therapeutische Procedere der NEN deutlich verbessert. Bis heute sind zwei Isoformen das Somatostatin-14 und das Somatostatin-28 bekannt. Deren Vorkommen sind neben dem zentralen (Hypothalamus) und peripheren Nervensystem auch periphere Organe (u. a. Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Niere, Nebenniere). Die Wirkungsweise des Somatostatins ist rezeptorabhängig und wird G-Protein-gekoppelt para-, endo- oder autokrin über eine Liganden-Rezeptor-Interaktion in das Zellinnere

vermittelt [102,133]. Neben den Hauptfunktionen wie der Hemmung des Somatotropin (Growth Hormon [GH]), des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), der Zellproliferation, des endokrinen und exokrinen Pankreas und der Hormonsekretion des Gastrointestinaltrakts besitzt Somatostatin eine Vielzahl weiterer Funktionen [16].

Bis zu 95 % aller NEN exprimieren in variabler Dichte die derzeit 5 bekannten Subtypen des Somatostatinrezeptors (SSTR). Diese sind SSTR 1, SSTR 2A, SSTR 3, SSTR 4 und SSTR 5. Der Rezeptortyp 2A ist dabei von zentraler Bedeutung, da dieser membranständig expremiert wird [134]. Vorrangig werden von den GEP-NEN der SSTR 2A (95 %) und SSTR 5 (75 %) expremiert und finden in der Diagnostik und Therapie dieser Tumore Verwendung [20].

In Abhängigkeit des Primärtumors und des Differenzierungsgrades werden verschieden variable SSTR-Expressionsprofile beobachtet. So kommt es häufig zur Rezeptorüberexpression bei hochdifferenzierten neuroendokrinen G1- und G2-Tumoren. Dies wird gleichzeitig auch als günstiger Prognosefaktor angesehen. Schlecht differenzierte NEC expremieren hingegen seltener SSTR [12,60,183].

Insgesamt kann festgehalten werden, dass das Vorhandensein, die Rezeptordichte und die Bindungsaffinität der SSTR wichtige Angriffspunkte im Tumorwachstum darstellen und gegenwärtig von großer Bedeutung für die nuklearmedizinische Diagnostik (SRS, Gallium-68-PET) und das Therapieregime (Somatostatinanaloga, Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie) von NEN sind.

2.4.2 Somatostatinanaloga und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie

Somatostatin und deren Analoga stellen eine wichtige therapeutische Säule in der Behandlung von NEN dar. Die anfängliche therapeutische Limitation von nativem Somatostatin mit seiner sehr kurzen Halbwertszeit (2 - 3 Minuten) und ausschließlich intravenösen Anwendungsform wurde durch die Entwicklung und Herstellung von synthetischen Somatostatinanaloga (SMS-Analoga) behoben. Deren Wirkung basiert auf einer SSTR-Bindung der neuroendokrinen Zellen mit folgender Hemmung der Synthese sowie Freisetzung von biogenen Aminen und Peptiden. Nachteil der SMS-Analoga ist eine unterschiedlich starke Affinität zu den variabel auftretenden SSTR-Subtypen [122].

1988 war *Octreotid* (SMS 201-995) das erste synthetisch hergestellte SMS-Analogon mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden. Die Applikation erfolgte subkutan zwei bis drei Mal täglich, selten auch intravenös. Heute kommen Depotpräparate wie 10 mg - 30 mg Octreotid LAR (long acting release) und 60 mg - 120 mg Lanreotid Autogel, die vorwiegend über die SSTR 2A und SSTR 5 wirken, als Standardtherapeutika zur Symptomkontrolle bei funktionellen GEP-NEN und dem Karzinoidsyndrom (Tabelle 1) zum Einsatz. Vorteil ist die vierwöchentliche subkutane oder intramuskuläre Anwendungsform. Darüber hinaus können SMS-Analoga nicht nur die Hormonsekretion hemmen und so für eine verbesserte Lebensqualität sorgen, sondern haben gleichzeitig auch einen antiproliferativen Effekt auf das Tumorwachstum. Des Weiteren können in hohen Anwendungsdosen Zellapoptosen induziert werden oder die Angiogenese durch Herunterregulieren von Proliferations- und Fibroblastenwachstumsfaktoren gehemmt werden wie die PROMID- und CLARINET-Studie zeigten. Nebenwirkungen treten in der Therapie mit SMS-Analoga selten auf. Neben Flatulenzen, Diarrhoe und Steatorrhoe sind auch Hyperglykämien beobachtet wurden [37,141,164].

Neuere Analoga wie Pasireotid (SOM230) befinden sich gegenwärtig in klinischen Studien. Sie besitzen im Vergleich zu Octreotid neben einer höheren Bindungsaffinität zu den SSTR 1, SSTR 2A, SSTR 3 und SSTR 5, auch eine längere Halbwertszeit von circa 23 Stunden [164]. Auch in der SSTR-vermittelten Chemo- und Radiorezeptortherapie sind das Vorhandensein und die Überexpression der Somatostatinrezeptoren von zentraler Bedeutung. In Kapitel 3.5 wird dieser Sachverhalt näher beschrieben.

Die SMS-Analoga sind zudem in der funktionellen Bildgebung von wichtiger Bedeutung. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie unter der Verwendung von radioaktiv markiertem Octreotid (¹¹¹Indium-DTPA [Diäthylen-triamin-pentaessigsäure]- Octreotid) und der Emittierung von Gammastrahlung ist durch ihre häufige Verfügbarkeit heutiger Goldstandard in der Diagnostik und Therapieplanung der SSTR-exprimierenden NEN [64,86]. Die Wirkungsweise der mit ¹¹¹Indium-DTPA-Octreotid durchgeführten Szintigraphie (Octreoscan) ist die spezifische Bindung radioaktiv-markierter Peptide an den SSTR. Eine besonders starke Bindung wird dabei an den SSTR 2A und SSTR 5 erzielt. Das bietet den Vorteil, dass die szintigraphische Ganzkörperaufnahme in nur

einem Untersuchungsvorgang durchführbar ist. Gegenüber den radiologisch-morphologisch beurteilenden Verfahren besitzt diese Untersuchungsmethode eine höhere Sensitivität [60,132]. Ausgenommen davon sind die Insulinome, da diese seltener SSTR exprimieren. Hier zeigen Verfahren mit positronenemittierenden Aminosäuren, wie dem ^{11}C -Hydroxytryptophan (HTP) oder ^{18}F -Dihydroxyphenylalanin (FDO-PA), höhere Detektionsraten und Sensitivitätsraten mit bis zu 90 %. Für die SRS werden Sensitivitäten zwischen 57 % und sogar 100 % je nach Lokalisation und Tumorgroße erreicht. Dabei ist neben der Detektion kleiner Primärtumore mit einer Größe $< 1\text{ cm}$ auch der Nachweis von Leber-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen möglich. Die Durchführung dieser Untersuchung sollte nach 4 h - 6 h, 20 h - 26 h, 44 h - 50 h und gegebenenfalls nach 72 h - 120 h post injectionem erfolgen. Eine zusätzliche Aufnahmemöglichkeit stellt neben der planaren Szintigraphie mit der Gammakamera die Emissionscomputertomographie (ECT- oder SPECT-Technik) 24 h post injectionem dar [19,64,98,147].

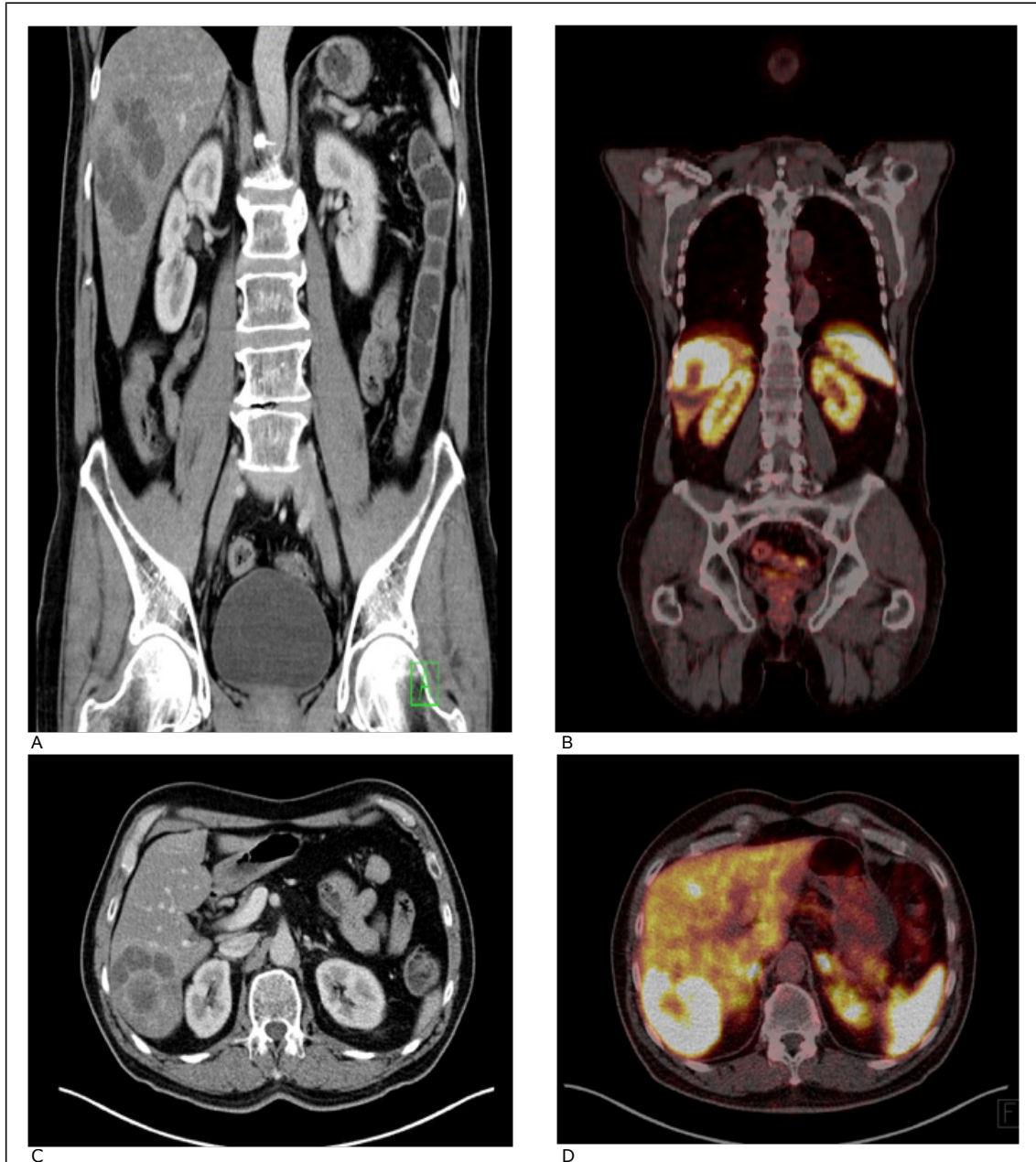
Versuche die Markierungen mit dem kostengünstigeren $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC/-TATE/-NOC zu erreichen, haben sich bislang in der Diagnostik NEN nicht durchsetzen können. Studien zeigten eine bessere Bildauflösung und eine geringere Strahlenexposition für den Patienten unter Verwendung des Technetium-Tracers. Im Vergleich mit ^{111}In Indium besitzt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jedoch geringere Detektionsraten im diagnostischen Algorithmus [60,143].

2.4.3 Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie

Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) steht ein nuklearmedizinisches Verfahren mit der höchsten Sensitivität zum Nachweis von SSTR-positiven NEN zur Verfügung. Mit den Radiopharmazeutika DOTA-TOC (1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetat Tyr³ Octreotid), DOTA-NOC (DOTA-1-Nal³-Octreotid) und DOTA-TATE (DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Thr⁸-Octreotid) wurden weitere SMS-Analoga, sogenannte PET-Tracer entwickelt, die eine stärkere Bindungsaffinität, insbesondere zum SSTR 2A, aufweisen [8]. Die Markierung dieser neuen SMS-Analoga mit den Positronenemittern ^{68}Ga Gallium (^{68}Ga) oder ^{18}F Fluor (^{18}F) zeigen in der Diagnostik mittels PET oder PET-CT-Hybridscannern nochmals eine höhere Bildauflösung sowie einen hohen Tumorkontrast. Die Ganzkörperuntersuchung hat eine

Dauer von zwei Stunden und ist deutlich kürzer als der Octreoscan, welcher sich über zwei Tage erstreckt [20,147]. Die Kombinationsuntersuchung aus PET und CT mit der anschließenden Erstellung sogenannter Fusionsbilder aus beiden Untersuchungen erlaubt eine gleichzeitige morphologische und funktionelle Beurteilung (Abbildung 1). Dadurch ist es möglich speichernde Läsionen ihren anatomischen Strukturen genau zuzuordnen sowie SSTR-negative Läsionen und sogar Primärherde von zuvor neuroendokrinen CUP-Herden zu detektieren [94,126]. Andere Peptide (u. a. Cholezystokinin, Substanz P, VIP oder Neuropeptid-Y) konnten sich in der klinischen Routine hinsichtlich Diagnostik und Therapie Neuroendokriner Neoplasien bisher nicht etablieren.

Abbildung 1: Lebermetastasen eines 57-jährigen Patienten im Segment VI und VII einer neuroendokrinen Neoplasie mit Primum im Pankreas (Ki-67: < 2 %) mittels CT sagittal (A) und axial (C); mittels ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT-Fusionen sagittal (B) und axial (D)



Die Verwendung des Positronenemitters ^{68}Ga hat die nuklearmedizinische Diagnostik und das Staging von NEN in den letzten Jahren deutlich vorangetrieben. ^{68}Ga besitzt eine Positronenemission von 89 % und eine Gammaemission von 3,2 %. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 68 Minuten. In der Peptidmarkierung mit ^{68}Ga nach Rösch et al. wird primär über eine Anionen-

Kationen-Austauschsäule das Eluat von metallischen Verunreinigungen gesäubert und das ^{68}Ga anschließend mit einer Aceton/ NaCl-Lösung eluiert. Danach kann die Markierung von DOTA-Octreotidderivaten mittels ^{68}Ga erfolgen. Für die Durchführung der mit ^{68}Ga -markierten SMS-Rezeptor-PET/CT (^{68}Ga -SMS-R-PET/CT) werden 1 GBq ^{68}Ga an 30 μg - 40 μg des vorhandenen Peptids gebunden, womit 370 MBq - 700 MBq ^{68}Ga -DOTA-SMS für circa 4 Untersuchungen zur Verfügung stehen [20].

Wie bereits erwähnt, sollte die Bildgebung in einer PET/CT-Technik erfolgen. Subkutane Octreotidapplikationen sind 2 Tage und lang wirkende Depotpräparate sind 4 Wochen vor der Untersuchung abzusetzen, da sich das Uptake des Tumors mit ^{68}Ga -DOTA-SMS und die Sensitivität der Untersuchung dadurch reduzieren kann [125].

In der klinischen Routine zeigte der Einsatz von ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE eine Sensitivitätsrate zwischen 93 % und 96 % und eine Spezifitätsrate zwischen 85 % und 100 % [181]. Haug et al. beschrieben ebenfalls eine hohe Genauigkeit unter der Verwendung von ^{68}Ga -DOTATATE. Die Sensitivität erreichte für Primärtumor sowie für ossäre, nodale und pulmonale Metastasen 100 % und für hepatische Metastasen 96 % [60]. Andere Studien zeigten eine höhere diagnostische Genauigkeit unter der Verwendung des SSTR 2A- affineren ^{68}Ga -DOTATOC [123]. Wild et al. beschrieben weiter eine Überlegenheit des ^{68}Ga -DOTANOC in der PET/CT-Diagnostik der GEP-NEN [180].

Welche Untersuchungsform der ^{68}Ga -SMS-R-PET/CT in der Detektion von NEN die größte Genauigkeit besitzt, ist weiterhin klärungsbedürftig und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die Verwendung aller DOTA-Peptide hat jedoch gezeigt, dass sehr kleine Läsionen beschrieben werden können. Auch besteht für den Patienten eine geringere Strahlenexposition im Vergleich zum Octreoscan.

Ein weiteres Radioisotop ist ^{18}F -FDG (^{18}F -2-Fluor-2-desoxy-D-glukose). ^{18}F -FDG wird über spezifische Glukosetransporter in die neuroendokrinen Zellen aufgenommen und spiegelt so den Glukosestoffwechsel wieder [19]. Insbesondere schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome mit einem hohen Ki-67-Proliferationsindex besitzen einen erhöhten Glukosestoffwechsel. Dadurch ist vor allem bei diesen fortgeschrittenen Entitäten die Durchführung

einer ^{18}F -FDG-PET bei Verfügbarkeit dieser Untersuchungstechnik sinnvoll. Gleichzeitig korreliert ein erhöhter Glukosestoffwechsel auch mit einer schlechteren Prognose. Gut differenzierte NET (G1 und G2) mit niedrigem Ki-67-Proliferationsindex zeigen dagegen einen geringen Glukosestoffwechsel mit meist negativem Ergebnis im ^{18}F -FDG-PET [1,25,103].

Für metastasierte NET und schlecht differenzierte NEC kann es zur Sensitivitätssteigerung in der Diagnostik und dem Staging sinnvoll sein gleichzeitig ein ^{68}Ga -SMS-R-PET/CT und auch ein ^{18}F -FDG-PET/CT durchzuführen [15,65]. Der EUS und die MDCT können die Diagnostik vervollständigen und haben in der Kombination mit der PET/CT-Untersuchung die höchste Sensitivität für die Detektion duodenaler und pankreatischer NEN [169].

Dennoch ist das PET/CT-Verfahren aktuell noch kein standardisiertes Diagnostikum, da es vorrangig nur an spezialisierten Zentren zu Verfügung steht [12]. Weiterführend zeigte der Einsatz mit ^{64}Cu (Kupfer)-markierten Tracern bei längerer Halbwertszeit und verbesserter räumlicher Auflösung in aktuellen Studien eine vielversprechende Alternative zum ^{68}Ga -markierten-SMS [74].

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick nuklearmedizinischer Verfahren, die bei den verschiedenen neuroendokrinen Erkrankungen zur Anwendung kommen.

Tabelle 3: Nuklearmedizinische Verfahren NEN

Untersuchung	Tumordiagnostik
^{111}In -Szintigraphie	NEN
^{18}F -DOPA-PET	serotoninbildende NEN, med. Schilddrüsenkarzinom, Insulinom, Phaeochromozytom
^{68}Ga -SMS-R-PET/CT	gut differenzierte NET (G1, G2)
^{18}F -FDG-PET/CT	schlecht differenzierte NEC (G3)

modifiziert nach Hommann et al. 2014 [65]

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit bei positiver Zellexpression des SSTR 2A ist die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) unter der Verwendung der Radionuklide ^{90}Y trium (^{90}Y) und ^{177}Lu tetium (^{177}Lu), welche in Kapitel 3.5 näher erläutert wird.

3. Therapiemöglichkeiten der Neuroendokrinen Neoplasien

Die heterogene Eigenschaft der NEN stellt auch weiterhin eine große Herausforderung in der Therapie dieser Erkrankungen dar. Besonders durch den Metastasierungscharakter der neuroendokrinen Primärtumore sollte stets eine individuelle und patientenbezogene Behandlungsstrategie festgelegt werden. Dafür sollten sich Fachärzte verschiedener Spezialisierungen in einem Tumorboard zusammenfinden und ein patientenorientiertes Therapiekonzept im interdisziplinären Einvernehmen erstellt werden. Berücksichtigende Faktoren für die onkologische Therapieform sind die histologischen Eigenschaft, die Funktionalität, der Ort des Primärtumors, der Somatostatinrezeptorstatus, die Wachstumsgeschwindigkeit und die Tumorausdehnung [113]. Das Auftreten von Lebermetastasen ist dabei stark abhängig von der Lokalisation des Primärtumors und wird gleichzeitig durch die Filterfunktion der Pfortader begünstigt [26]. Hepatische Absiedlungen sind bei bis zu 77 % der Pankreastumore und bei bis zu 91 % der Dünndarmtumore bei Erstdiagnose vorhanden (Abbildung 2). Bei Magen-, Appendix- und Kolontumoren treten diese seltener auf [112,117].

Abbildung 2: intraoperatives Leberpräparat mit multipler Lebermetastasierung eines 50-jährigen Patienten mit neuroendokriner pankreatischer Tumorerkrankung



Das Vorhandensein von Lebermetastasen ist ein starker prognostischer Überlebensparameter. Am Beispiel des Gastrinoms ist die 20-Jahres-Überlebensrate 95 % ohne vorliegende Lebermetastasen. In Gegenwart dieser beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate noch lediglich 15 % [106]. Im Folgenden soll eine Übersicht verschiedener prognoseverbessernder Behandlungsformen dargestellt und auf die am Patientenkollektiv angewandte TACE und PRRT näher eingegangen werden.

3.1 Chirurgie

Bei lokaler Tumorbegrenzung und nicht erfolgter Fernmetastasierung ist die en-bloc-Resektion in R0-Situation noch immer der einzige kurative Ansatz in der Behandlung von NEN. Daneben besteht die Möglichkeit einer endoskopischen Resektion von T1-Tumoren [78]. Auch in palliativer Absicht ist die operative Tumorreduktion (englisch: debulking) hilfreich. Das Tumordebulking kann neben der Verringerung der klinischen Symptomatik und einem günstigeren Krankheitsverlauf auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen. Ebenfalls Anwendung findet die chirurgische Intervention bei der Bildung von Lebermetastasen, die mit einer signifikanten Reduktion des Gesamtüberlebens (engl.: overall survival, OS) und der Lebensqualität einhergehen können. Insbesondere bei hepatisch metastasierten Grad -1- und Grad -2-Tumoren kann die ein- oder mehrzeitige Metastasenchirurgie das Gesamtüberleben verlängern. Mit zunehmender Metastasenanzahl und diffusen Tumorbefall sinkt die Resektionsrate deutlich und kann den Einsatz lokalablativer Methoden bedingen. Als negativer prognostischer Faktor wird der Sitz des Primarius im Pankreas angesehen. Daneben können multiple hepatische Läsionen das progressionsfreie Überleben (engl.: progression free survival, PFS) signifikant senken [165]. Bei Vorliegen von inoperablen Lebermetastasen kann die Lebertransplantation eine effektive Alternative darstellen und eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 60 % und 80 % erreicht werden [158].

3.2 Biotherapie

Die *Somatostatinanaloga* können zu einer Hemmung der Hormonfreisetzung bei funktionell aktiven NEN führen. Des Weiteren haben verschiedene Studien gezeigt, dass sie in der Lage sind einen antiproliferativen Effekt sowie eine

Zellapoptose mit folgender Tumorstabilisierung und eine Remission hervorzurufen [101,122]. Die Wirkung der SMS-Analoga erfolgt somatostatin-rezeptorvermittelt über die Aktivierung der Phosphotyrosinphosphatasen und der Suppression der nachfolgenden Adenylatzyklasen, der Wachstumsfaktoren (z. B. Vascular endothelial growth factor (VEGF), Insulin-like growth factor (IGF)) und der Wachstumshormone [160]. In der PROMID-Studie, welche 2009 veröffentlicht wurde, konnte neben der antiproliferativen Wirkung von Octreotid LAR auch die Verlängerung der progressionfreien Zeit gezeigt werden. Besonders bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten NEN des Dünndarms, niedrigen Proliferationsindex und geringer Tumorlast der Leber (< 50 %) wird die Gabe von 30 mg Octreotid LAR alle 4 Wochen zur Symptomtherapie und Krankheitsstabilisierung empfohlen [96,141]. Die Behandlung mit 120 mg Lanreotid Autogel alle 4 Wochen bei funktionell inaktiver metastasierter GEP-NEN und einem Ki-67-Index < 10% hat in der placebokontrollierten CLARINET-Studie 2013 ebenfalls ein längeres PFS bei nicht signifikant längerem OS gezeigt [37].

Das Glykoprotein Interferon- α (INF- α), welches wie die Somatostatinanaloga in der antiproliferativen Behandlung NEN Verwendung findet, kann ebenfalls zu einer Krankheitsstabilisierung in bis zu 70 % der Fälle führen. Die antiproliferative Wirkung von INF- α wird durch eine Aktivierung des Immunsystems sowie Inhibierung der Angiogenese und Hormonbildung gesichert [160]. Eine Kombination aus Somatostatinanaloga und INF- α konnte keinen signifikanten Vorteil der antiproliferativen Wirkung im Vergleich mit der Monotherapie zeigen [49]. Bedingt durch das günstigere Nebenwirkungsprofil der SMS-Analoga wird INF- α oft nur als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt [116].

3.3 Chemotherapie und Molekulare Therapie

Die *Chemotherapie* ist ein weiterer Therapieansatz in der Behandlung von GEP-NEN. Sie findet vor allem Anwendung bei schlecht differenzierten, metastasierten und inoperablen NEC. Bei NEN mit geringem Wachstum ist die Anwendung einer Chemotherapie ineffektiv. Besonders neuroendokrine Tumore des Pankreas zeigen im Gegensatz zu den differenzierten NEN und Tumoren des Jejunums und terminalen Ileums hohe Ansprechraten [14,110].

Die Kombinationstherapie aus Streptozotocin mit Doxorubicin oder 5-Fluorouracil ist gegenwärtig das Standardchemotherapeutikum bei pankreatischen NEN. Es werden Responstraten bis zu 40 % und progressionsfreie Intervalle zwischen 9 und 18 Monaten erreicht [96,130]. Als Alternative wird die Monotherapie mit Dacarbazin und einer Responserate bis zu 35 % empfohlen. Eine neue oral anwendbare Kombinationstherapie aus Temozolomid und Capecitabin zeigte ein vielversprechendes Tumoransprechen bis zu 70 % und ein 2-Jahres-Überleben von 92 %. Jedoch werden für den klinischen Einsatz weitere Studien zur Bestätigung der Ergebnisse von einzelnen Autoren gefordert [14,159].

Inoperabel metastasierte NEC jeder Primärlokalisation können mit der Chemokombination aus Cisplatin und Etoposid behandelt werden. Die Ansprechraten liegen bei 67 % und das mediane PFS bei 18 Monaten. Everolimus (mTOR [Mammalian-target-of-rapamycin]-Inhibitor) und Sunitinib (Tyrosinkinaseinhibitor) haben in klinischen Studien eine Verdoppelung des PFS gezeigt und sind in der Behandlung gut differenzierter pankreatischer NET derzeit als Therapiealternative zugelassen [14,152].

3.4 Lebergerichtete Therapie

Hepatische Metastasen von NEN können verschiedene Symptome wie Schmerzen, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit hervorrufen. Weiter können hormoninduzierte Symptome auftreten und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Um dieser Einschränkung entgegenzutreten, stehen lebergerichtete Behandlungsstrategien neben der beschriebenen Leberteileresektion und Lebertransplantation auch verschiedene lokalwirksame Therapieverfahren zur Verfügung, die im Folgenden näher erläutert werden.

3.4.1 Radiofrequenzablation

Die *Radiofrequenzablation* (RFA) ist ein thermisch chirurgisches Interventionsverfahren mit lokaler Hitzezufuhr und anschließender Nekrosenbildung. Die Indikation zur RFA besteht für inoperable Lebermetastasen mit einem Durchmesser < 5cm - 7cm und einem Gesamtaufreten < 5 Läsionen. Klinische Studien zeigten eine Kontrolle der

funktionellen Syndrome bis zu 24 Monate bei 80 % der Patienten und lokale Tumorrezidive bei lediglich 6 % [13,152].

Weitere thermische Verfahren stellen die Kryotherapie und die laserinduzierte interstitielle Thermoablation dar. Zu den lokal-chemischen Verfahren zählen die perkutane Ethanolinjektion und die Essigsäureinjektion [117].

3.4.2 Selektive interne Radiotherapie

Die *Selektive interne Radiotherapie (SIRT, Radioembolisation)* ist eine palliative kathetergestützte transarterielle Intervention, welche bei primären und sekundären Lebertumoren zum Einsatz kommen kann und in Europa seit 2003 Anwendung findet [124]. Dieses nuklearmedizinische Verfahren ist eine Alternative sobald eine Leberteilresektion oder lokalablative Intervention nicht durchführbar oder kontraindiziert ist. Das Verfahren basiert auf einer Embolisation des Kapillarnetzes der Leberarterie mittels Glas- oder Harzmikrosphären an denen hochenergetische β -Strahler (z. B. $^{90}\text{Yttrium}$) mit geringer Eindringtiefe gekoppelt werden. Dabei macht man sich die duale Blutversorgung der Leber mit der hauptsächlich arteriellen Versorgung maligner neoplastischer Läsionen zunutze. Optimalerweise sind die Mikrosphärendurchmesser zwischen 20 μm - 60 μm groß, um die Kapillargefäße der Metastasen (8 μm - 10 μm) nicht passieren zu können und so eine Embolisation hervorgerufen werden kann [73]. Die Impaktion der Mikrosphären und die geringe Eindringtiefe des gekoppelten $^{90}\text{Yttriums}$ führen zu einer lokalen Bestrahlung des Tumorgewebes mit gleichzeitiger Schonung des verbleibenden Leberparenchyms. Verschiedene Studien konnten Krankheitsstabilisierungen und partielle Remissionen unter der Therapie zeigen. Für metastasierte gut differenzierte NET wurden Gesamtüberlebensraten zwischen 35 und 70 Monaten für dieses Interventionsverfahren beschrieben [13,46].

3.4.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die Kenntnis über die duale Blutversorgung der Leber (Pfortader [80 %] und Leberarterie [20 %]) hat neue Therapieansätze in der Behandlung inoperabler Lebermetastasen der NEN etabliert. Heute ist bekannt, dass primäre und sekundäre Tumore der Leber mit zunehmender Größe, im Gegensatz zum

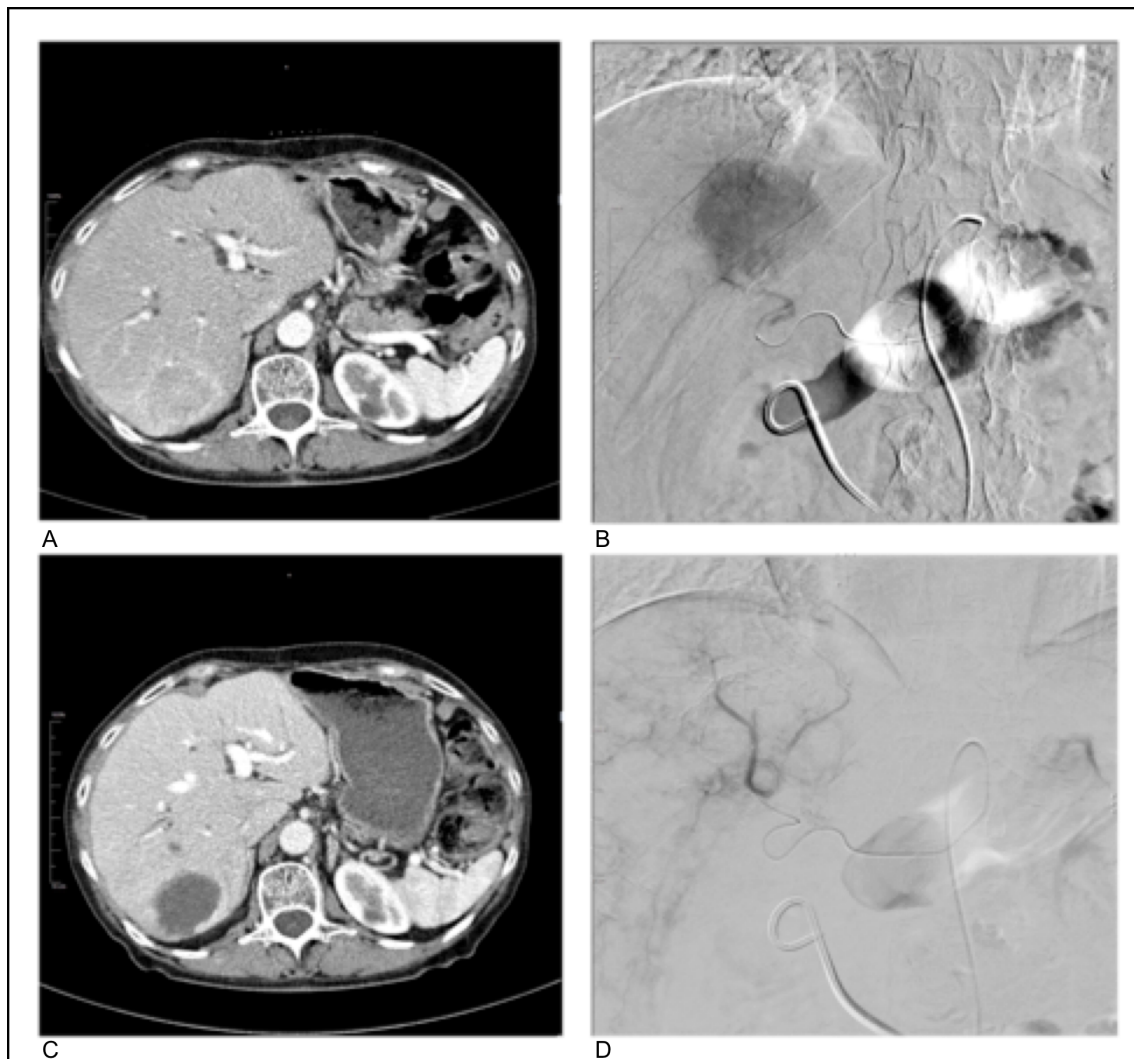
Leberparenchym, überwiegend aus Ästen der Arteriae hepaticae versorgt werden und eine dreifach höhere Gefäßdichte aufweisen können [178]. Dieses Kenntnis ist der grundlegende Behandlungsansatz der *transarteriellen Chemoembolisation (TACE)*. Die TACE stellt ein minimalinvasives katheterbasiertes Verfahren dar, welches eine lokoregionale intraarterielle Chemotherapie mit einer selektiven Embolisation der tumorversorgenden Gefäße kombiniert [31,66]. Damit kann das Chemotherapeutikum lokal begrenzt und mit längerer Dauer wirken.

Die präinterventionelle Darstellung der Anatomie der Lebergefäße erfolgt selektiv mit Hilfe eines Angiographiekatheters und ist für eine erfolgreiche Behandlung von entscheidender Bedeutung. Zudem wird dadurch das Risiko für eine Fehlembolisation und das damit verbundene systemische Toxizitätsrisiko dieser Therapie minimiert und das umliegende Leberparenchym geschont [174]. Für die Behandlung der Lebermetastasen der NEN stehen eine Reihe verschiedener Chemotherapeutika (z.B. Cisplatin, Doxorubicin, Adriamycin, Mitomycin C, Epirubicin und Irinotecan) und Embolisate (z.B. Lipiodol® [Firma Guerbet, Roissy, Frankreich], biodegradierbare Stärkepartikel, Polyvenylalkohol-Partikel und Mikrosphären) zur Verfügung. Lipiodol® hat sich dabei als Kontrastmittel, Trägersubstanz und Embolisat an den meisten Zentren etabliert und kommt vorrangig zum Einsatz. Standardisierte Therapieprotokolle existieren bislang noch nicht. Eine Umfrage aus dem Jahr 2012 an die interventionell - radiologisch tätigen Einrichtungen in Deutschland ergab, dass die Kombinationstherapie (Chemotherapeutikum und Embolisat) mit Drug-eluting(DE)-Beads und Doxorubicin oder Epirubicin in der TACE-Behandlung am häufigsten Verwendung fanden (43,5%). Die Kombination aus Lipiodol® mit Doxorubicin, Epirubicin oder Cisplatin ist das derzeit zweithäufigste verwendete Therapieschema in diesem Interventionsverfahren [105].

Die Applikation der Emulsion aus Chemotherapeutikum und Embolisat besitzt eine Tröpfchengröße zwischen 20 µm und 200 µm und wird selektiv in die Tumorarteriolen injiziert (Abbildung 3). Die anschließende partielle Okklusion der Tumorperfusion führt lokal zu einer vermehrten Gefäßpermeabilität mit Übertritt und Anreicherung der Chemotherapeutika in den Tumorzellen,

verlängerter Kontaktzeit zwischen dem Zytostatikum und den Tumorzellen und einem verzögerten Auswaschen der Emulsionen aus der Strombahn [174].

Abbildung 3: Neuroendokriner Tumor mit heterogener Lebermetastase, CT-Abdomen transversal mit randständiger kontrastmittelanreichernder und unregelmäßig konfigurierender Läsion der Leber im Segment VI/ VII vor TACE (A); digitale Subtraktionsangiographie mit Perfusionsdarstellung vor TACE (B); Hypodense Läsion nach TACE im Sinne einer nekrotisierenden Läsion der Leber im Segment VI/ VII (C); Kontrastmittelabbruch in der digitalen Subtraktionsangiographie (D)



Das Tumoransprechen ist abhängig von der Perfusion, der Tumorgroße und -lage und erfolgreicher Intervention. Die applizierten Zytostatika führen zu einer konzentrationsabhängigen Ischämie mit Hypoxie und anschließender Zellnekrose. Der daraus folgende zytoreduktive Effekt führt zum Untergang der Tumorzellen und zur verminderten Hormonsekretion. Gleichzeitig kann durch

die über mehrere Wochen anhaltende Lipiodolspeicherung in den Tumorzellen ein Therapiemonitoring mittels CT erfolgen und die Indikation für weitere Interventionen aufzeigen [89].

Die Eigenschaft der hyperdensen Darstellung des Lipiodols® in der nativen CT-Aufnahme hilft das Tumorverhalten postinterventionell durch einen erfahrenen Radiologen zu beurteilen. Der Therapieerfolg und die Anzahl der Therapiesitzungen sind dabei maßgeblich vom Leberbefall abhängig. Die Erfahrung hat gezeigt, dass dafür häufig mehrere Interventionen notwendig sind und in Abständen von 6 - 12 Wochen durchgeführt werden sollten [81,157]. Gleichzeitig können wiederholte Gefäßembolisationen die Neovaskularisationen weitestgehendst minimieren [174]. Die Erfahrung mehrerer Studien zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 40 % und 80 % unter der Anwendung der TACE bei hepatisch metastasierten NEN.

Die Nebenwirkung wie das Postembolisationssyndrom mit Übelkeit, Erbrechen, rechtseitigen Oberbauchschmerz, Fieber und einer Transaminasenerhöhung kann häufig auftreten und ist im postinterventionellen Verlauf gut kontrollierbar und behandelbar. Seltener treten schwerwiegende Nebenwirkungen wie Nekrosen der Leber oder der Gallengänge, eine Pankreatitis, die Ausbildung von Gefäßaneurysmen und Leberabszessen auf. Die Mortalitätsrate der TACE ist abhängig von der Erfahrung des behandelnden Arztes und gering mit 0 % - 3,3% [117].

Eine Weiterentwicklung der *klassischen TACE* ist die Embolisation mit medikamentenfreisetzenden Partikeln (engl.: Drug Eluting Beads, DEB) die auch als *DEB-TACE* bezeichnet wird. Bei dieser Form ist das Embolisat gleichzeitig der Medikamententräger und gewährleistet eine gezielte und kontinuierliche Freisetzung des Chemotherapeutikums über einen verlängerten Zeitraum und mit verminderter systemischer Exposition [62,92]. Mikrosphären mit einem Polyvinyl-Alkohol(PVA)-Grundgerüst dienen dabei als Basisträger der Beads (DC-Bead™) [53]. Sie besitzen hydrophile Eigenschaften, haben einen Durchmesser je nach Größe zwischen 100 µm und maximal 900 µm und können Zytostatika an ihrer Oberfläche binden. Die Medikamentenfreisetzung kann bis zu 14 Tage anhalten. Gleichzeitig wird nach Abgabe des Zytostatikums im Austausch Wasser aufgenommen. Das führt zu einer Vergrößerung der Beads und somit zu einer zusätzlichen Okklusion des

Gefäßes. Neben der superselektiven Anwendungstechnik geht dieses Verfahren auch mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil und höheren Tumoransprechraten einher [62].

Der Einsatz der TACE findet sich besonders in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms und bei hepatischen Metastasen mit entfernten Primärtumoren wie den NEN unter Beachtung der Kontraindikationen (Tabelle 4). Häufig findet sie Anwendung in multimodalen Therapiekonzepten mit Reduktion der Tumormasse, in palliativen Therapiekonzepten als Bridgingverfahren für weitere Anschlussbehandlungen wie der Lebertransplantation und in der Kontrolle von Hypersekretionssyndromen bei Versagen der Biotherapie. Eine ähnliche Anwendungsform ist die alleinige *transarterielle Embolisation (TAE)*, die ohne Verwendung eines Chemotherapeutikums erfolgt. Die 5-Jahre-Überlebensraten sind mit 40 % - 67 % ähnlich der der TACE. Welches Verfahren in der Behandlung hepatisch metastasierter NEN im Hinblick des Überlebens überlegen ist, muss in weiteren Studien erst noch gezeigt werden [117]. Die Gemeinsamkeit beider ist die mehrmalige Anwendbarkeit.

Tabelle 4: Kontraindikationen der transarteriellen Chemotherapie

Kontraindikationen
Pfortaderthrombose
höhergradige Leberinsuffizienz
dekompensierte portale Hypertension
reduzierter Allgemeinzustand (Karnofskyindex < 50)

modifiziert nach Libicher und Bovenschulte 2009 [88]

3.5 Nuklearmedizinische Peptid-Radiorezeptor-Therapie

Die Eigenschaft der Überexpression spezifischer SSTR an den Oberflächen der neuroendokrinen Tumorzellen hat neben dem diagnostischen Fortschritt auch die Therapieoption für inoperable und fernmetastasierte NEN vielversprechend verändert. Die Tatsache, dass ein Teil der Tumore SSTR expremiert, hat die *peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie* unter der Verwendung spezifischer Radiopharmaka ermöglicht. Hierfür werden SMS-Analoga mit Hilfe eines Chelators an einen radioaktiven Strahler gekoppelt. Der

früher zur Anwendung gekommene Chelator DTPA wurde durch die Weiterentwicklung DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) mit stabilerer Radionuklidbindung ersetzt. Gleichzeitig führten Strukturveränderungen am Octreotid zu einer Weiterentwicklung der Peptide mit unterschiedlichen Bindungsverhalten an den SSTR [4].

Die SMS-Analoga zeigen einen ähnlichen Strukturaufbau, welcher sich lediglich in einem Merkmal differenziert. Das SMS-Analoga [DOTA⁰, Tyr³]-Octreotat (DOTATATE) unterscheidet sich von [DOTA⁰, Tyr³]-Octreotid (DOTATOC) nur dadurch, dass das C-terminale Aminosäurederivat Threoninol durch Threonin ersetzt wird. Gleichzeitig kommt es dadurch zu einer höheren Affinität des Analogon Octreotat an den Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2A [132,133].

Als Radionuklide haben sich die Beta (β) - Strahler ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y) und ¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu) in der nuklearmedizinischen Routine in der Einzel- und Kombinationstherapie bewährt [60].

Insbesondere der SSTR-Subtyp 2A besitzt in der PRRT der NEN eine zentrale Rolle. Die am häufigsten verwendeten Liganden DOTATOC und DOTATATE zeigen eine hohe Affinität zum Rezeptortyp 2A [132]. DOTATATE konnte zudem im Tiermodell eine höhere Speicherung in Tumorzellen erzielen, was eine höhere lokale Strahlendosis gegenüber DOTATOC als Folge hat [60].

Obwohl die PRRT eine gut verträgliche und nebenwirkungsarme Therapie ist, kann diese mit einer relevanten Nephro- und Hämatotoxizität einhergehen. Daher muss vor Therapiebeginn eine ausreichende Nierenfunktion und Hämatopoese sichergestellt werden (Tabelle 5). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie sowie Vorerkrankungen der Nieren können mit einem erhöhten nephrotoxischen Risiko einhergehen [85]. Vorangegangene Chemotherapien und manifeste Anämien erhöhen das Risiko für die Ausbildung eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten Leukämie unter der Therapie [30].

Die Aminosäureinfusion mit Arginin und Lysin sollte begleitend zur PRRT durchgeführt werden, um die Rückresorption der SMS-Analoga in den Nierentubuli zu hemmen und so die radiogenen Nierenschädigungen bis zu 53 % senken [28,60]. Die Infusion soll dafür aus jeweils 2,5 % Arginin und Lysin in einer 1 Liter 0,9%-igen NaCl-Lösung bestehen [84]. Untersuchungen unter der

Verwendung des Nuklids ^{177}Lu zeigten einen günstigeren nephrotoxischen und hämatotoxischen Effekt bei gleichbleibenden Tumoransprechraten in der Einzel- und Kombinationstherapie als mit dem Nuklid ^{90}Y . Negative Einflussfaktoren stellen auch das Alter des Patienten und das männliche Geschlecht dar. Diese korrelieren mit dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen unter PRRT. Die kumulative Gesamtkaktivität und Anzahl der Therapiezyklen nimmt dagegen wohl keinen Einfluss [30,51,69].

Tabelle 5: Laborchemische Normwerte zur Durchführung der PRRT

Nierenfunktion	Hämatopoese
GFR > 40 ml/min	Thrombozyten > 80 G/l
Kreatinin < 1,8 mg/dl	Leukozyten > 2,5 G/l
	Hämoglobin > 10 g/dl

modifiziert nach Haug et al. 2013 [60]

Mit ^{90}Y und ^{177}Lu werden zwei verschiedene Radionuklide in der PRRT mit unterschiedlicher Reichweite von wenigen Millimetern (mm) verwendet.

^{90}Y ist ein reiner β -Strahler mit einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 2,7 Tagen und zeichnet sich durch eine hohe β -Energie von 2,281 MeV und einer maximalen Reichweite von circa 11 mm aus. ^{177}Lu ist ein mittelenenergetischer β - und Gamma(γ)-Strahler mit einer β -Energie von 0,497 MeV, einer $t_{1/2}$ von 6,7 Tagen und einer geringeren Reichweite von circa 2 mm. Gleichzeitig besitzt ^{177}Lu eine geringe γ -Komponente von 1,33 keV. ^{177}Lu bietet den Vorteil gegenüber ^{90}Y , dass die Biodistribution szintigraphisch erfasst werden kann und so eine therapierelevante Dosimetrie ermöglicht wird [19].

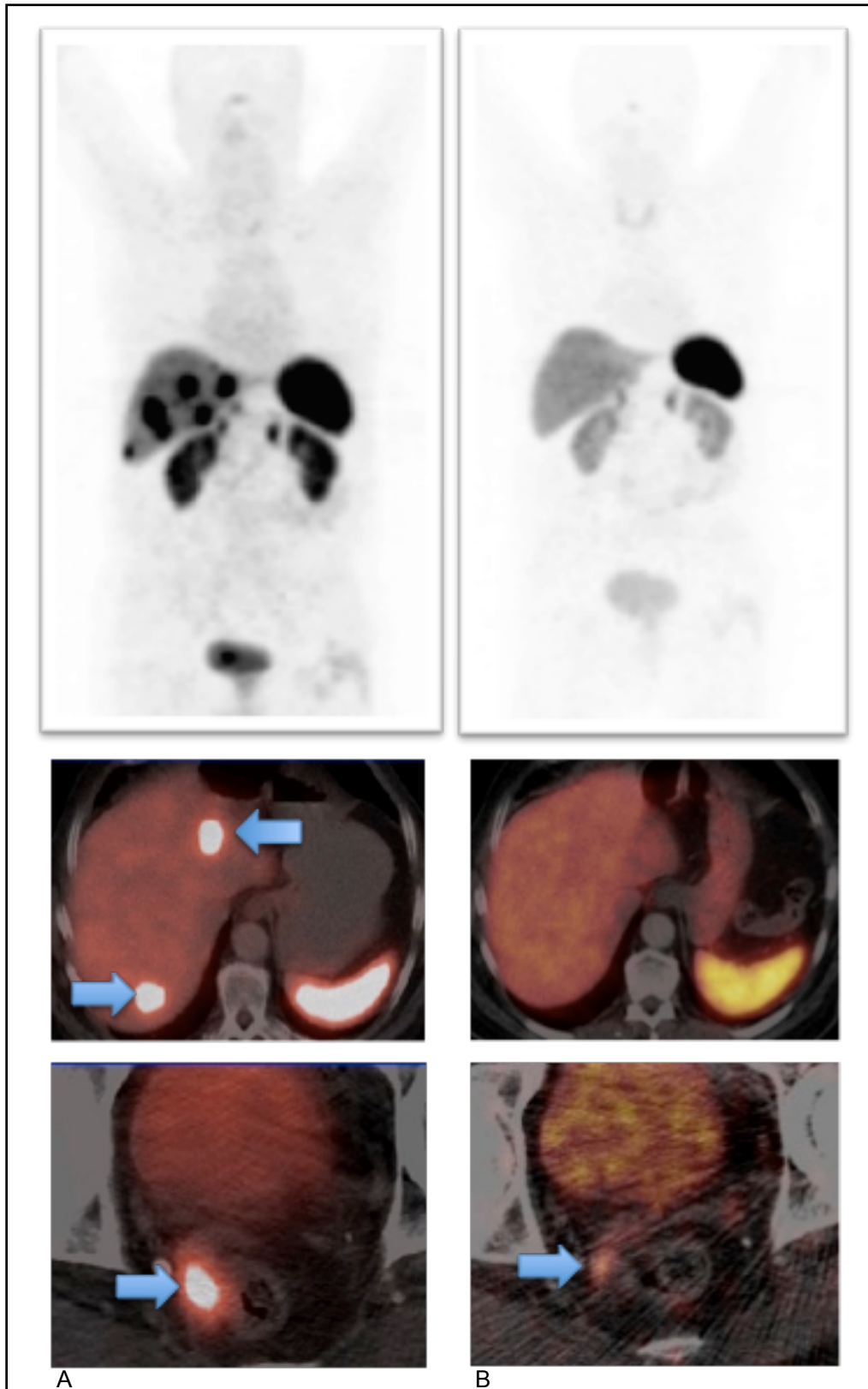
Beiden gemeinsam ist die lokale Anreicherung der intravenös applizierten Radiopharmazeutika. Im Tumorgewebe bewirken sie eine Reduktion der Hormonfreisetzung mit vermehrter antizytotoxischer und antiproliferativer Komponente. Begünstigt wird diese Wirkung durch den SSTR 2A, der durch eine Ligandenbindung die intrazelluläre Einschleusung der Radiopharmaka vermittelt und dadurch eine verlängerte lokale Wirkung aufweisen kann [52]. Vorteil der internen Strahlentherapie ist die Schonung des umliegenden Leberparenchyms (Abbildung 4). Die Reduktion der Tumormasse basiert auf der Dosis-Wirkungsbeziehung und korreliert mit der gesamt verabreichten

Tumordosis [19,68]. In Abhängigkeit der Rezeptordichte, der Bindungsaffinität der SSTR, dem interstitiellen Druck, der lokalen Hypoxie und dem Tumolvolumen konnte mit Hilfe möglichst hoch verwendeter ^{177}Lu -Aktivitäten in der PRRT, unter der Beachtung der maximal zulässigen Dosis, eine Tumorreduktion der pankreatischen NEN von bis zu 57 % erreicht werden [68]. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten weiter ein unterschiedliches Tumoransprechen hinsichtlich der Nuklidverwendung. So scheinen vor allem ^{90}Y -markierte SMS-Analoga günstige Effekte auf große Tumore und ^{177}Lu -markierte SMS-Analoga günstige Effekte auf kleine Tumore zu haben. Noch wirksamer destruierende Tumorreaktionen können durch die kombinierte Anwendung beider Nuklide hervorgerufen werden [43].

Die Voraussetzung für die stationäre Behandlung der Patienten ist eine palliative Therapiesituation mit dokumentierten Krankheitsprogress. Weiter werden Hochrisikopatienten mit ausgeprägter hepatischer Tumorlast oder mit progredienten funktionell aktiven NEN unter bestehender Biotherapie mit einbezogen. Auch in adjuvanter Therapieabsicht nach Operationen mit Tumormanipulation kann die PRRT einen Progress des Primärtumors sowie bereits vorhandene Mikrometastasen hemmen. Die Therapieintensivität kann bis zu vier Zyklen mit 7400 MBq ^{177}Lu -DOTATATE oder 3700 MBq ^{90}Y -DOTATOC enthalten. Der Zyklusabstand sollte möglichst nicht länger als 6 - 12 Wochen sein [60,168].

Die Indikation zur PRRT findet in der Behandlung von erkrankten Patienten mit NEN zunehmend Anwendung. Die Durchführung ist dabei spezialisierten Zentren vorbehalten. Studien belegten einen günstigen Effekt der Radiopeptidtherapie auf die Tumorstabilisierung, Tumorremission und Lebensqualität. Gleichzeitig konnte eine Senkung tumorbedingter Beschwerden erzielt werden [33,69]. Die multinationale NETTER-1 Studie hatte 2016 eindeutig gezeigt, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen NEN des Dünndarms unter der PRRT und der Verwendung von ^{177}Lu -DOTATATE einen größeren Nutzen haben als unter der Gabe von hochdosierten SMS-Analoga. Es konnte vereinzelt eine deutliche Tumorverkleinerung mit einer Risikoreduktion des Tumorprogresses gezeigt werden [161].

Abbildung 4: 71-jähriger Patient mit neuroendokriner gut differenzierter Neoplasie des Rektums und multiplen Leberfiliae im SSTR-positiven ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT vor PRRT (A) und nach 3 Zyklen PRRT mit kompletter Remission der Leberlast (B)



4. Material und Methoden

4.1 Patientendokumentation

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich in der Klinik für Innere Medizin/ Gastroenterologie und Endokrinologie der Zentralklinik Bad Berka im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2014 in Behandlung befanden.

Es besteht ein positives Ethikvotum zur Erfassung und Analyse der Patienten im Rahmen des deutschen NET-Registers, was auch eine Analyse der hausinternen Datenbank umfasst. Alle Patienten wurden ausführlich über die Datenerfassung und den Datenschutz aufgeklärt.

Als Datenquelle wurde das Krankenhausinformationssystem iMedOne® (Telekom Healthcare Solutions, Bonn, Deutschland) der Zentralklinik Bad Berka verwendet. Dafür wurden Entlassungs- und Ambulanzbriefe sowie die Befunde einzelner Untersuchungen der Kliniken für Innere Medizin, für Allgemein- und Viszeralchirurgie, für (interventionelle) Radiologie und der Klinik für Nuklearmedizin im beobachteten Zeitraum exploriert. Die Datensammlung wurde in tabellarischer Form einer Microsoft® Excel-Tabelle (Remond, Vereinigte Staaten) festgehalten.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Aufnahme in die retrospektive Untersuchung fanden nach vorheriger Selektion 50 Patienten der Zentralklinik Bad Berka mit hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumorerkrankung. Diese Patienten wurden hinsichtlich ihrer malignen Erkrankung gleichzeitig mit mindestens einer Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie und mindestens einer transarteriellen Chemoembolisation behandelt. Sie wurden in den bereits oben benannten Kliniken betreut. Der Beginn der ersten TACE stand zudem im zeitlichen Zusammenhang von höchstens 6 Monaten zur PRRT.

4.3 Datenerhebung

Zur Datenerfassung der Patienten wurden die digitalen Krankenakten der einzelnen Kliniken der Zentralklinik Bad Berka herangezogen. Folgende Daten wurden dokumentiert:

- Allgemeine Angaben (interne Patientenfallnummer und persönliche Daten wie Name und Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, erster und letzter dokumentierter Aufenthalt, Datum der Erstdiagnose, Zeitpunkt des Eintritts des Todes, Erhebung des Karnofsky-Index);
- Angaben zu bereits erfolgten Therapien (Chemotherapie, Multi-Target-Therapie, Operationen und Operationsmethode);
- Angaben zur NEN (Tumorlokalisation, Zweittumorlokalisation, Metastasierung, Erhebung des TNM-Stadiums und des Proliferationsindex, Ergebnisse des Restaging unter Therapie);
- Angaben zur PRRT (Therapiezyklen, Datum, Nuklidverwendung, verabreichte Gesamtaktivität);
- Angaben zur TACE (Therapiezyklen, Datum);
- Angaben zu laborchemischen Parametern (Transaminasen [AST, ALT], alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Blutbildveränderung des Hämoglobins, der Leukozyten und der Thrombozyten im Therapieverlauf).

4.4 Tumorpathologie

Die einheitliche Erhebung und Gliederung der histopathologischen Eigenschaften der neuroendokrinen Neoplasien gestaltete sich schwierig. Grund war der Wandel der Klassifikationen in den letzten Jahren. So wurde in der Frascati Consensus Conference 2006 von der ENETS erstmals eine TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore des Vorderdarms (Magen, Duodenum, Pankreas) veröffentlicht. Ein Jahr später folgte eine TNM-Klassifikation der ENETS für NET des Mittel- und Hinterdarms (Ileum, Appendix, Kolon/Rektum) [137,138]. 2010 wurde eine neue TNM-Klassifikation für GEP-NET durch die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) herausgegeben [153]. Dabei war zu beachten, dass dieses Tumorklassifikationssystem nur gut differenzierte NET berücksichtigte und niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome ausschließt [79].

Somit bestehen gegenwärtig zwei Einteilungssysteme der GEP-NEN hinsichtlich einer TNM-Klassifikation. Diese Tatsache erschwert weiterhin eine einheitliche Einteilung der NEN und könnte zu Missverständnissen im ärztlichen Austausch führen.

Da gleichzeitig eine Mehrzahl der Patienten in der hier vorgestellten Beobachtung die Erstdiagnose ihrer neuroendokrinen Erkrankung in peripheren Häusern erhielten und ein Großteil der Tumore vor der ersten TNM-Einteilung 2007 diagnostiziert wurden, war beim überwiegenden Teil der Patienten das TNM-Stadium unbekannt.

Festgehalten und ersichtlich aus den Entlassungsbriefen der Nuklearmedizin waren jedoch alle Metastasierungsorte der Tumore. Durch diese Erkenntnisse und in Betrachtung, dass alle Patienten eine hepatische Metastasierung erfahren hatten, befand sich die gesamte Beobachtungskohorte in der hiesigen Untersuchung im Krankheitsstadium 4.

4.5 Nebenwirkungen

Die postinterventionelle Behandlung der Patienten beinhaltete neben der Betreuung auch die Kontrolle der Laborparameter. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei den Leber-, Nieren- und Blutbildparametern zu geben. Um laborchemische Veränderungen zu detektieren, erfolgte eine regelmäßige laborchemische Parametererhebung im gesamten stationären Behandlungsverlauf. Nach durchgeführter TACE wurde dazu bis zum 3. postinterventionellen Tag ein tägliches Routinelabor an der Zentralklinik Bad Berka bestimmt.

In der beobachteten Kohorte wurden dafür die laborchemischen Veränderungen der Aspartat-Aminotransferase (= ASAT, AST) und der Alanin-Aminotransferase (= ALAT, ALT) bestimmt. Weiter wurde der Anstieg des Gesamtbilirubins, der alkalischen Phosphatase (= ALP, AP) und des Kreatinin (= Creatinin) beobachtet. Zur Beurteilung des Blutbildes wurde der Hämoglobinwert sowie der Leukozyten- und Thrombozytenwert bestimmt.

Die erhaltenen laborchemischen Veränderungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) in die dort definierten Schweregrade transferiert (Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: Schweregrade laborchemischer Parameter nach CTCAE v3.0
modifiziert nach CTCAE v3.0

	Hämoglobin	Thrombozyten	Leukozyten	Kreatinin
Grad				
1	<LLN - 10,0 g/dl <LLN - 6,2 mmol/l	<LLN - 75,0 x 10 ⁹ /L	<LLN - 3,0 x 10 ⁹ /L	>ULN - 1,0 x ULN
2	<10 - 8,0 g/dl <6,2 - 4,9 mmol/l	<75,0 - 50,0 x 10 ⁹ /L	<3,0 - 2,0 x 10 ⁹ /L	>1,5 - 3,0 x ULN
3	<8,0 - 6,5 g/dl <4,9 - 4,0 mmol/l	<50,0 - 25,0 x 10 ⁹ /L	<2,0 - 1,0 x 10 ⁹ /L	>3,0 - 6,0 x ULN
4	<6,5 g/dl <4,0 mmol/l	<25,0 x 10 ⁹ /L	<1,0 x 10 ⁹ /L	>6,0 x ULN
5	Death	Death	Death	Death
LLN - Lower Limit of Normal ULN - Upper Limit of Normal				

Tabelle 7: Schweregrade laborchemischer Parameter nach CTCAE v3.0

	Alanin-Aminotransferase (ALT)	Aspartat-Aminotransferase (AST)	alkalische Phosphatase	Bilirubin
Grad				
1	>ULN - 3,0 x ULN	>ULN - 3,0 x ULN	>ULN - 2,5 x ULN	>ULN - 1,5 x ULN
2	>3,0 - 5,0 x ULN	>3,0 - 5,0 x ULN	>2,5 - 5,0 x ULN	>1,5 - 3,0 x ULN
3	>5,0 - 20,0 x ULN	>5,0 - 20,0 x ULN	>5,0 - 20,0 x ULN	>3,0 - 10,0 x ULN
4	>20,0 x ULN	>20,0 x ULN	>20,0 x ULN	>10,0 x ULN
5	-	-	-	-
LLN - Lower Limit of Normal ULN - Upper Limit of Normal				

modifiziert nach CTCAE v3.0

4.6 Karnofsky - Index

Zur Beurteilung der Aktivitätseinschränkung, der Selbstversorgung und der Selbstbestimmung der Patienten wurde der Index nach Karnofsky zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns dokumentiert (Tabelle 8). Die erhobenen Werte wurden den Aufnahmebefunden der Entlassungsbriebe entnommen.

Tabelle 8: Skaleneinteilung des Karnofsky-Index

Karnofskyindex (%)	
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

modifiziert nach Karnofsky und Burchenal 1949 [72]

4.7 Statistische Datenauswertung

Die Dokumentation der Patientendaten und die Datenanalyse erfolgte retrospektiv bis zum Tod des Patienten bzw. bis einschließlich 31.12.2014. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 18 Monate.

Nach abgeschlossener Datenerhebung mit Microsoft® Excel 2007 wurden die erhobenen Daten in das statistische Auswertungsprogramm IBM® SPSS® (engl.: International Prognostic Scoring System) Statistics Version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) anonymisiert eingelesen. Da ein Großteil der Daten nicht SPSS - kompatibel war, musste eine Überarbeitung derer vorgenommen werden, um eine bessere Bewertung zu ermöglichen. Alle verwendeten Datensätze wurden vor Beginn der statistischen Auswertung hinsichtlich der Normalverteilung getestet. Dafür wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test herangezogen.

Alle Analysen dieser Untersuchung wurden in tabellarischer Form aufgeführt. Die Verteilung der kontinuierlichen Variablen wurde als Median \pm Standardfehler (SE) und dem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Schätzungen des Gesamtüberlebens erfolgten über die univariate Kaplan-Meier-Methode [3]. Eine Evaluierung von Unterschieden der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit dem Log-Rank-Test (Mantel Cox Test) unter Angabe der Hazard Ratio (HR) und dem Breslow-Test (generalisierter Wilcoxon-Test) auf Signifikanz geprüft. Die Darstellung erfolgte grafisch in Kaplan-Meier-Kurven. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ (5 %) festgelegt.

Die Überlebenszeiten berechneten sich aus der Zeitspanne in Monaten zwischen der ersten TACE, die im zeitlichen Abstand von maximal 6 Monaten zur PRRT stand und dem Tod des Patienten. Dabei wird der Tod ursachenunabhängig betrachtet. Der eingetretene Tod wurde nach den Kaplan-Meier-Kriterien als unzensiertes Ereignis definiert. Patienten, die zum Beobachtungsende (31.12.2014) weiterhin lebten und damit kein eingetretenes Ereignis erfahren hatten, wurden als zensiert geführt. Zensierung konnte auch dadurch entstehen, dass der Patient aus unbekannten Gründen aus der Beobachtung ausschied. Im Fall einer Zensierung wurde dann der letzte Aufenthalt oder der letzte Patientenkontakt als Endpunkt gesehen [186]. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeitraum vom Beginn der ersten TACE, die ein Patient im definierten Abstand zur PRRT erfahren hatte bis zum Zeitpunkt einer radiologisch dokumentierten Progression der Erkrankung.

Die größte Wahrscheinlichkeit einen vorhandenen Unterschied in der Beurteilung von Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen zwei Eigenschaften erkennen und damit eine vorhandene große Power eines verwendeten Tests darstellen zu können, hatte der Log-Rank-Test. Dieser Test war nur anwendbar, wenn die Gruppen proportional zueinander waren. War dies nicht der Fall, zeigte der Breslow-Test einen größeren Vorteil gegenüber dem Log-Rank-Test. Die Proportionalität entsprach dabei einer Normalverteilungsannahme. Auch bei Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven war eine Abweichung der Proportionalität eindeutig gegeben [187]. Hatten sich signifikante Unterschiede bei der Überlebensanalyse gezeigt und war eine grafische Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven ersichtlich, wurde vom Log-Rank-Test Abstand genommen und der Breslow-Test herangezogen.

Die Gemeinsamkeit beider Tests war, dass zu jedem Zeitpunkt das erwartete und beobachtete Ereignis miteinander verglichen werden konnte. Der Unterschied beider Tests war, dass der Log-Rank-Test alle Ereignisse gleich bewertete, hingegen der Breslow-Test frühere Ereignisse stärker bewertete als spätere [188].

Das morphologische Ansprechen der dualen Therapie wurde anhand der radiologischen Befunde der CT, MRT und PET/CT im Vergleich zu Voruntersuchungen und orientierend an den RECIST (Response Evaluation

Criteria in Solid Tumors)- und PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors)- Kriterien, gemessen und beurteilt:

- Komplette Remission (CR) - vollständiger Rückgang aller bekannten Tumorerläsionen;
- Partielle Remission (PR) – die Längendurchmessersumme der Zielerläsionen hatte sich um mindestens 30 % reduziert, im Vergleich zum Basalwert;
- Stabile Erkrankung (SD) – weder PR noch PD;
- Progression (PD) – die Längendurchmessersumme war um mindestens 20 % gestiegen im Vergleich mit dem am niedrigsten erreichten Wert oder es war zur Bildung neuer Läsionen gekommen [47,175].

Die Beurteilung des Tumoreransprechens auf die Therapie war nach Möglichkeit alle 3 Monate erhoben worden. In dieser Arbeit wurde die Tumorentwicklung nach 6 Monaten vom Beobachtungszeitpunkt sowie die beste Tumoreransprechrare (best response) während des Therapieverlaufs bestimmt und angegeben.

5. Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

5.1.1 Allgemeine Patientendaten

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 50 Patienten. Das mittlere Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei $53,2 \pm 13,1$ Jahren mit einer Altersverteilung zwischen 19 und 77 Jahren (Abbildung 5). Der Geschlechtsanteil war 13 Frauen zu 37 Männern (Abbildung 6).

Abbildung 5: Altersverteilung nach Altersgruppen

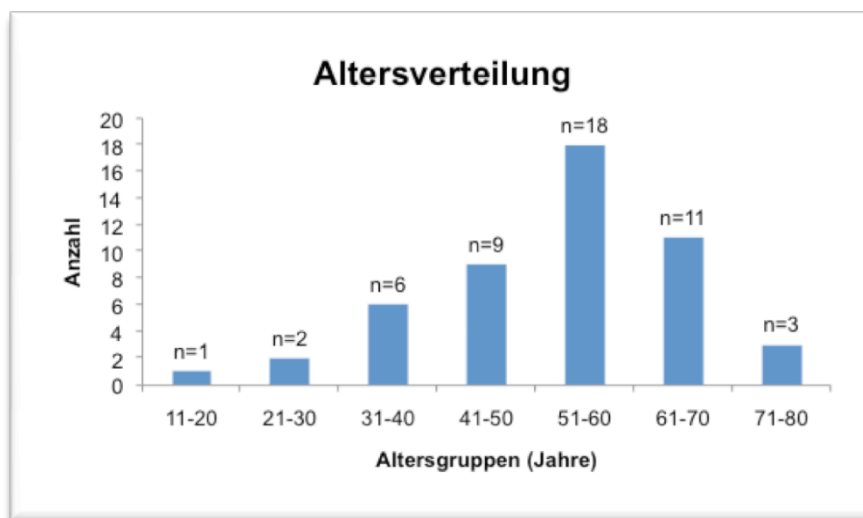
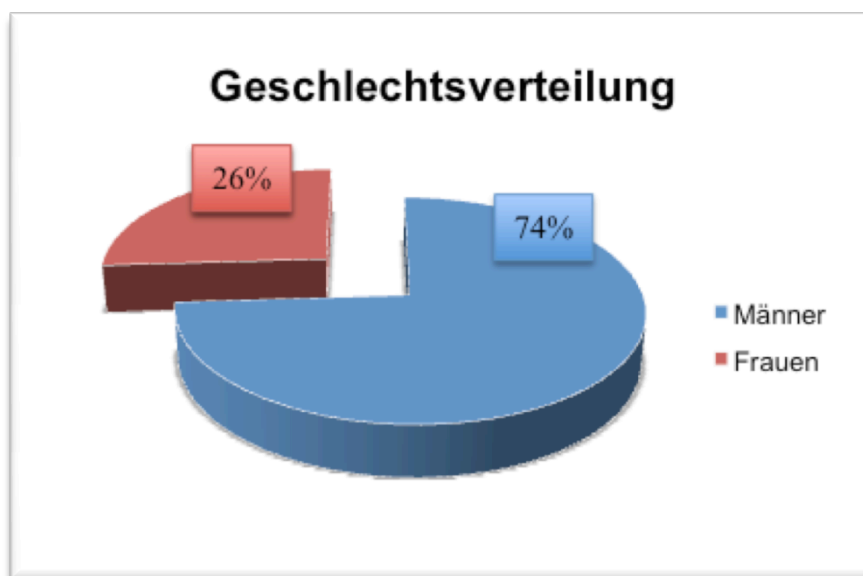


Abbildung 6: Verteilung nach Geschlecht

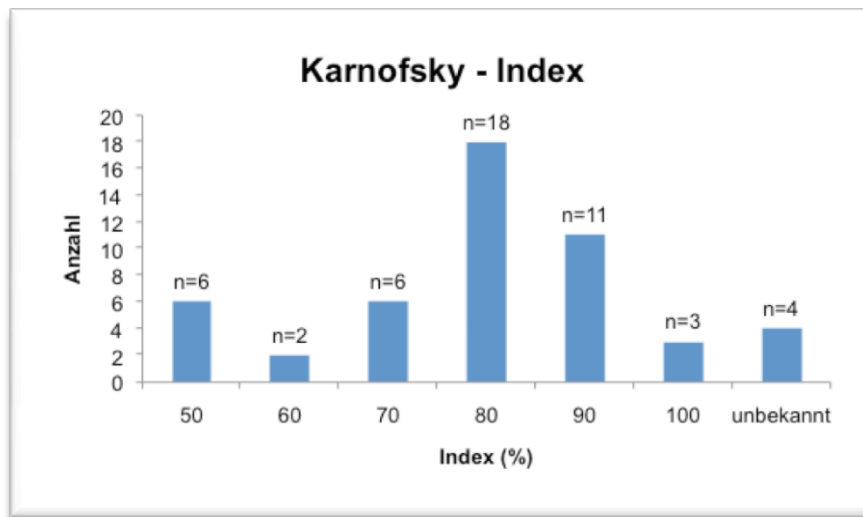


5.1.2 Klinische Daten

5.1.2.1 Karnofsky-Index

Die Erhebung des Karnofsky-Index zu Beginn der Untersuchung wurde bei 92 % der Patienten (n = 46) vorgenommen. Der Median des Index beträgt 80 % und die Spannweite lag zwischen 30 % - 100 %. 32 Patienten (64 %) hatten zu Beginn der Beobachtung einen Karnofsky-Index > 70 % und 14 Patienten (28 %) einen Index ≤ 70 %. Bei 4 Patienten (8 %) wurde der Index zum Untersuchungsbeginn nicht erhoben (Abbildung 7).

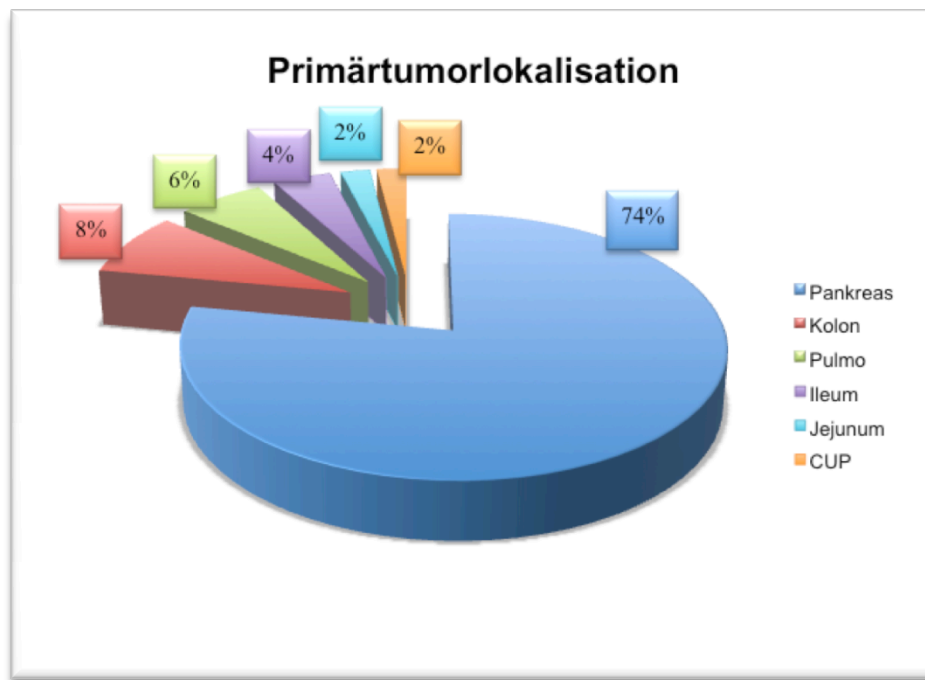
Abbildung 7: Verteilung des Karnofsky-Index



5.1.2.2 Tumorlokalisation

Die Verteilung der Primärtumore war im Pankreas mit 78 % (n = 39) am häufigsten vorzufinden. Das Kolon war mit 8 % (n = 4), die Lunge mit 6 % (n = 3), das Ileum mit 4 % (n = 2) sowie das Jejunum und CUP mit jeweils 2 % (n = 1) befallen (Abbildung 8).

Abbildung 8: Verteilung der Primärtumorlokalisation



Zudem wurde bei drei Patienten (6 %) mit einer neuroendokrinen Tumorerkrankung des Pankreas eine neuroendokrine Zweitneoplasie im Krankheitsverlauf diagnostiziert. Betroffen waren 2 Männer und 1 Frau. Der Zweitbefall der Männer war einmal in der Lunge und einmal im Jejunum lokalisiert. Bei der Patientin befand sich die Zweitlokalisation im rektosigmoidalen Übergang.

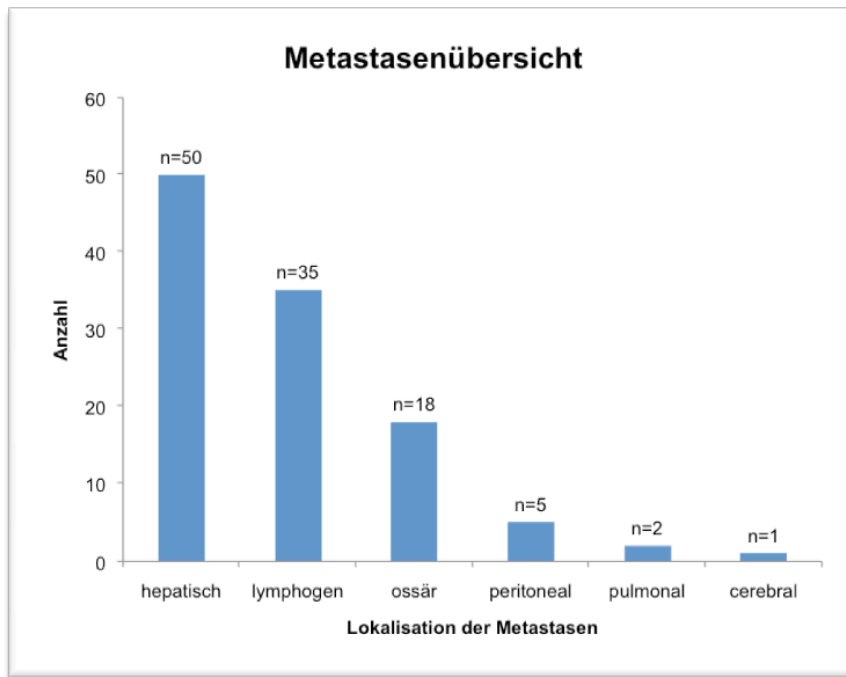
5.1.2.3 Metastasierung

Eine Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation der NET war bei 32 % (n = 16) der Patienten erhoben worden und lag schriftlich vor. Diese orientierte sich an der WHO-Klassifikation von 2010. Da alle 50 untersuchten Patienten bereits eine Fernmetastasierung aufwiesen und bei allen Patienten eine Leberfilialisierung erfolgte, befanden sich die Patienten dieser Population im Krankheitsstadium 4.

Die Beurteilung der Metastasierung war bei allen Patienten erfolgt und wurde durch das iMedOne®-Krankenhausinformationssystem der Zentralklinik Bad Berka erfasst (Abbildung 9). Ein Leberbefall wurde bei allen 50 Patienten (100 %) diagnostiziert und war gleichzeitig der häufigste Metastasierungsort der NEN in dieser Untersuchung. Ein gleichzeitiger lymphatischer Befall war bei 70

% (n = 35) vorhanden. Ossäre Metastasen fanden sich in 36 % (n = 18), peritoneale in 10 % (n = 5) und pulmonale Metastasen in 4 % (n = 2) der Fälle. Cerebrale Metastasen wurden in 2 % (n = 1) festgestellt. Ein gleichzeitiger hepatischer, lymphatischer und ossärer Befall lag bei 30 % (n = 15) vor.

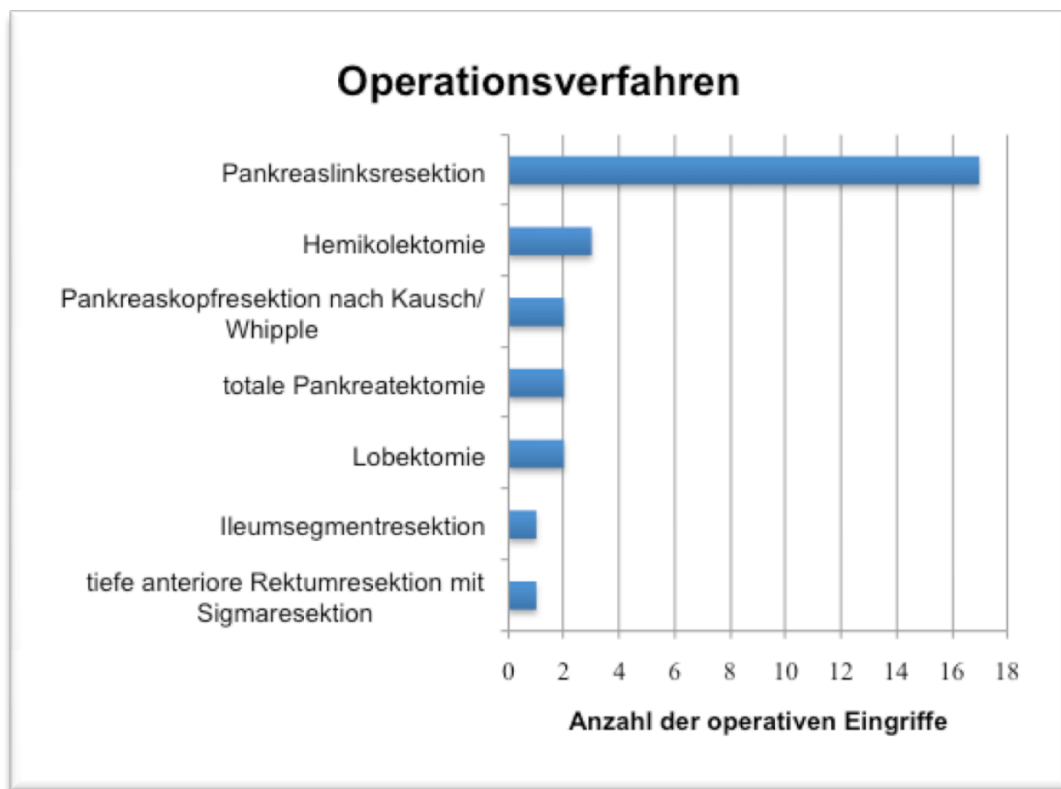
Abbildung 9: Verteilung der Fernmetastasierung



5.1.2.4 Operative Verfahren

Von dem untersuchten Patientenkollektiv mit neuroendokrinen Tumorerkrankungen wurde bei 58 % (n = 29) eine operative Resektion des Primärtumors vorgenommen. Davon waren 72 % (n = 21) aller operativen Eingriffe an der Bauchspeicheldrüse. Die Pankreaslinksresektion wurde bei 34 % (n = 17) der Patienten durchgeführt. Die Hemikolektomie war das zweithäufigste Operationsverfahren (Abbildung 10).

Abbildung 10: Übersicht der erhaltenen Operationen



5.1.2.5 Chemotherapie und Biotherapie

Eine Chemotherapie hatten 23 Patienten (46 %) in der Krankenvorgeschichte erhalten. 8 Patienten (16 %) hatten eine Kombinationstherapie aus 5-Fluoruracil und Streptozotocin, 3 Patienten (6 %) aus Doxorubicin und Streptozotocin und ebenfalls 3 Patienten (6 %) aus Carboplatin und Etoposid appliziert bekommen. 9 Patienten (18 %) hatten andere Chemotherapieformen erhalten.

Auch eine vorangegangene Biotherapie hatten 18 Patienten (36 %) des Kollektivs erhalten. 16 Patienten (32 %) erhielten ein langwirksames Somatostatinanalog (Sandostatin LAR ®; Firma Novartis, Basel, Schweiz) als Monatsdepot in unterschiedlicher Dosierung. Eine vorübergehende Kombination mit Interferon- α hatten 3 Patienten (6 %) erhalten. 2 Patienten (4 %) wurde Sandostatin® (Firma Novartis, Basel, Schweiz) täglich subkutan appliziert. Die Biotherapie wurde bei allen Patienten mindestens eine Woche vor der ersten PRRT abgesetzt.

5.1.3 Immunhistochemie

5.1.3.1 Chromogranin A und Synaptophysin

Der immunhistochemische Nachweis für Chromogranin A war bei 29 Patienten (58 %) positiv und bei 6 Patienten (12 %) negativ. Die immunhistochemische Färbung für Synaptophysin war bei 28 Patienten (56 %) positiv und bei 7 Patienten (14 %) negativ. Für insgesamt 14 Patienten (28 %) waren keine Angaben bezüglich der immunhistochemischen Eigenschaften vorhanden (Abbildung 11 und 12).

Abbildung 11: Verteilung der Immunhistochemie für Chromogranin A

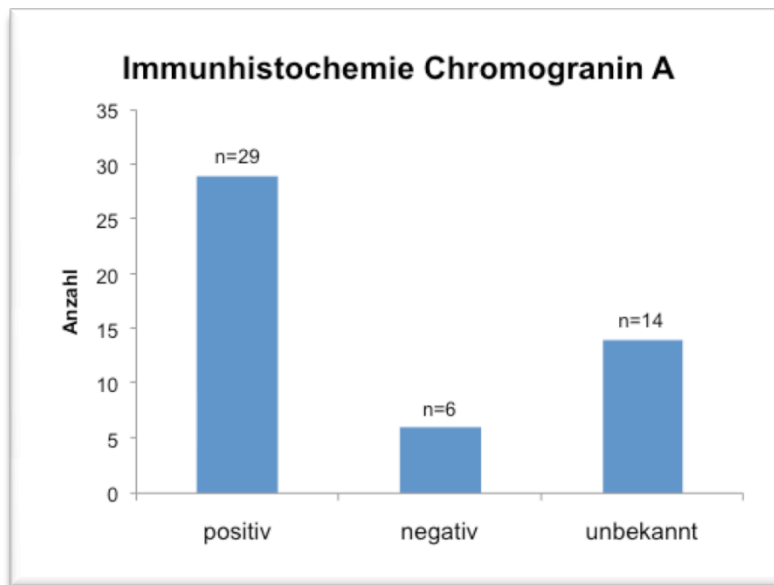
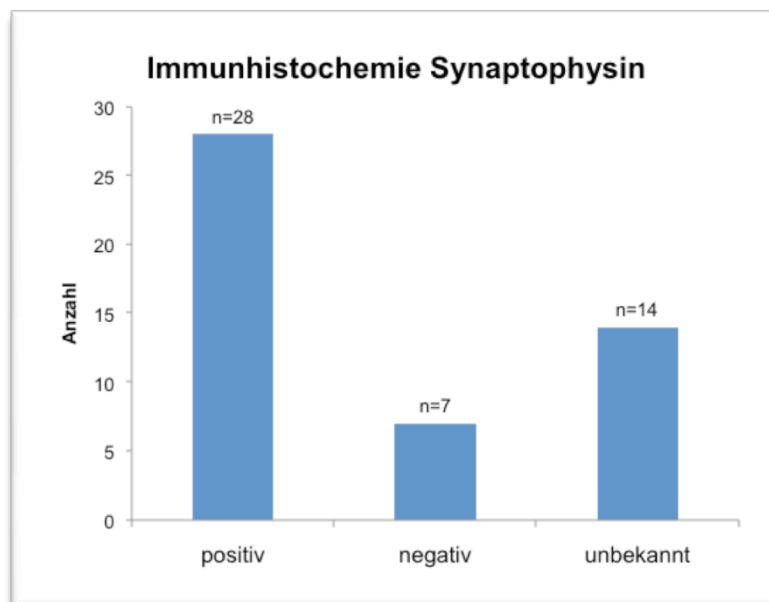


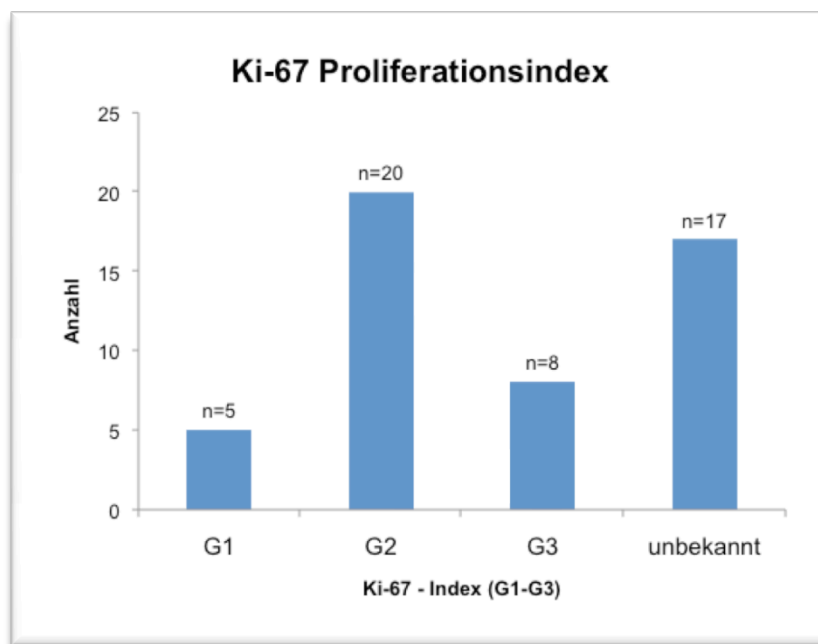
Abbildung 12: Verteilung der Immunhistochemie für Synaptophysin



5.1.3.2 Ki-67 Proliferationsindex

Der Ki-67 Proliferationsindex wurde bei 33 Patienten (66 %) erhoben und dokumentiert (Abbildung 13). Orientierend an der WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumore von 2010 und unter Berücksichtigung der Proliferationsrate hatten 10 % der Patienten (n = 5) ein Grading von 1, 40 % der Patienten (n = 20) ein Grading von 2 und 16 % der Patienten (n = 8) ein Grading von 3. Bei 34 % (n = 17) war der Proliferationsindex unbekannt.

Abbildung 13: Proliferationsbasiertes Grading der NEN



5.1.4 Nuklearmedizin - Radio-Rezeptor-Therapie

Verwendung fanden in der Radio-Rezeptor-Therapie die Octreotidanaloga [DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)]-octreotid (DOTATOC) und [DOTA(0),Tyr(3)]-octreotate (DOTATATE), welche mit den Radionukliden ^{90}Y trium (^{90}Y -DOTATOC/ -DOTATATE) und ^{177}Lu tetium (^{177}Lu -DOTATOC/ -DOTATATE) markiert wurden. Insgesamt erhielten alle 50 Patienten 219 Therapiezyklen. Der größte Teil des Patientenkollektives mit 62 % (n = 31) wurde sowohl mit ^{90}Y -markierten, als auch mit ^{177}Lu -markierten Octreotidanaloga behandelt. Eine alleinige Therapie mit dem Radionuklid ^{177}Lu erhielten 34 % (n = 17) und mit ^{90}Y 4 % (n = 2) der Patienten (Abbildung 14). Damit wurden 33 Patienten (66 %) mit dem Nuklid ^{90}Y und 48 Patienten (96 %) mit dem Nuklid ^{177}Lu therapiert

(Abbildung 15). Eine Intervention unter der gleichzeitigen Verwendung der Nuklide ^{90}Y und ^{177}Lu hatte einmalig ein Patient erhalten.

Abbildung 14: Verteilung der Radionuklide unter der PRRT

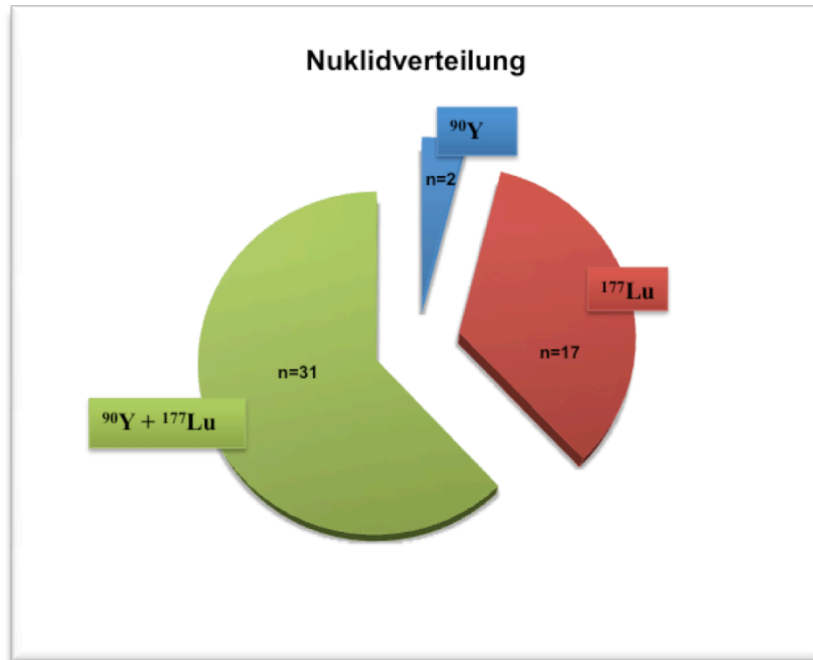
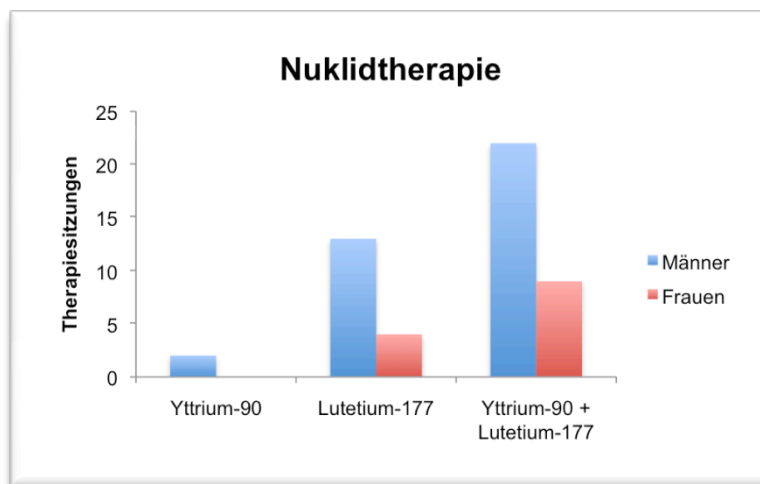


Abbildung 15: Verteilung der verwendeten Nuklide nach Geschlecht



Die alleinige Therapie mit dem reinen β -Strahler ^{90}Y hatten 2 Männer erhalten. Der Median der Therapiezyklen war 1,5. Die alleinige Verwendung von ^{177}Lu in der PRRT fand bei 17 Patienten (34 %) Anwendung. Davon waren 13 Patienten Männer (26 %) mit einem Median von 3 Zyklen (1 – 4 Zyklen) und 4

Patienten Frauen (8 %) mit einem Median von ebenfalls 3 (1 – 3 Zyklen) Therapiezyklen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Nuklide in der PRRT

Therapie	erhalten (n)	Therapiezyklen				Median	Minimum	Maximum
		1	2	3	4			
⁹⁰ Yttrium								
Männer	2	2	1	0	0	1,5	1	2
Frauen	-	-	-	-	-	-	-	-
¹⁷⁷ Lutetium								
Männer	13	0	5	4	4	3	1	4
Frauen	4	1	0	3	0	3	1	3

31 Patienten (62 %) erhielten in der PRRT das Nuklid ⁹⁰Y und ¹⁷⁷Lu. Davon waren 22 Patienten Männer (44 %) und 9 Patienten Frauen (18%). Der Median für die Männern betrug 5 Zyklen (3,8 - 6,3 Zyklen) bei mindestens 2 und maximal 7 erhaltenen Interventionen. Für die Frauen betrug der Median 6 Zyklen (4,5 - 7,5 Zyklen) bei mindestens 1 und maximal 8 erhaltenen Interventionen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht der Nuklide in der PRRT

Therapie	erhalten (n)	Therapiezyklen								Median	Minimum	Maximum
		1	2	3	4	5	6	7	8			
⁹⁰ Yttrium + ¹⁷⁷ Lutetium												
Männer	22	0	2	3	2	5	5	5	0	5	2	7
Frauen	9	0	0	1	1	1	2	2	2	6	1	8

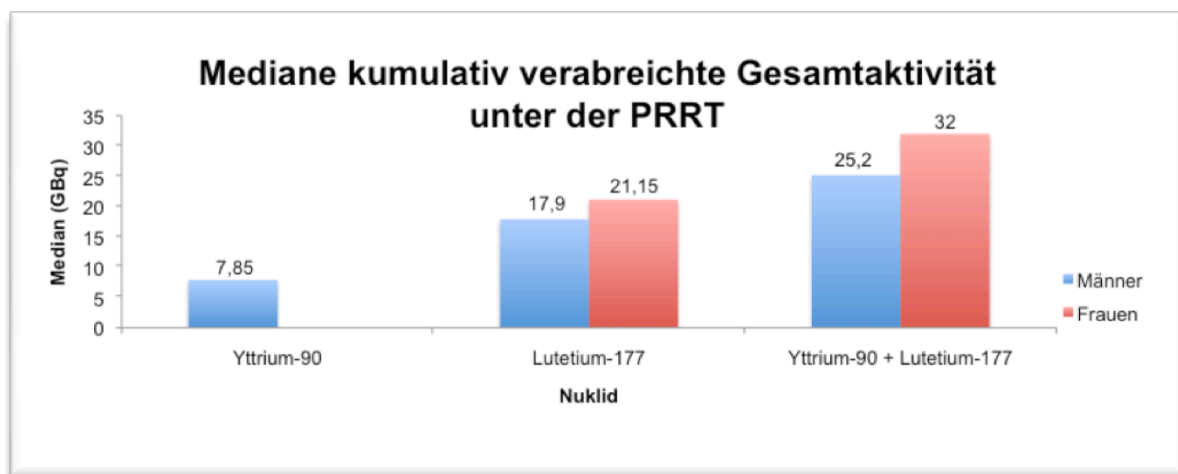
Die Analyse aller Therapiesitzungen mit den kumulativ verabreichten Gesamtaktivitäten in der PRRT unter der Verwendung der Nuklide ⁹⁰Y und ¹⁷⁷Lu zeigt die Tabelle 11 und Abbildung 16. In der Einzeltherapie mit dem Nuklid ⁹⁰Y war der Median für die kumulativ verabreichte Gesamtaktivität 7,9 GBq. Der Median für das Nuklid ¹⁷⁷Lu war für Frauen 21,2 GBq (11,3 - 22,6 GBq) und für Männer 17,9 GBq (14,9 - 25,6 GBq). In der kombinierten

Anwendungsform beider Nuklide betrug die mediane Gesamtaktivität für Frauen 32 GBq (19,5 - 35,4 GBq) und für Männer 25,2 GBq (18,8 - 33,8 GBq).

Tabelle 11: Übersicht über die kumulativ verabreichte Gesamtaktivität unter der PRRT

Nuklid	Geschlecht (n)		kumulativ verabreichte Gesamtaktivität (GBq)
	Männer	Frauen	Median
⁹⁰ Y	2	0	7,85
¹⁷⁷ Lu	13	4	20,2
⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	22	9	21,85

Abbildung 16: Verteilung der kumulativ verabreichten Gesamtaktivität



Insgesamt hatten 39 Patienten (78 %) mindestens einen Zyklus der Radionuklidtherapie vor dem Therapiebeginn der TACE erhalten. Davon waren 31 Patienten Männer (62 %) und 8 Frauen (16 %). Die betroffenen Männer hatten mindestens 1 und höchstens 7 Interventionen bei insgesamt 105 erfolgten Therapiesitzungen (Median: 3 [2 - 5]) erhalten. Keine vorangegangene PRRT vor der TACE war bei 6 Männer (12 %) erfolgt. Nach dem Beginn der TACE-Therapie hatten 25 Männer (50 %) zusammen 52 (Median: 2 [1 - 3]) PRRT-Zyklen in mindestens 1 und maximal 5 Sitzungen erhalten. Keine weitere PRRT hatten 12 Männer erhalten (24 %).

8 Patientinnen (16 %) hatten zusammen 39 (Median: 5,5 [5 - 7]) PRRT-Zyklen mit mindestens 1 und maximal 7 Therapiesitzungen vor der ersten TACE erhalten.

5 Patientinnen (10 %) hatten vor dem Therapiebeginn der TACE keine PRRT erhalten. Weiterhin wurden 8 Patientinnen (16 %) nach dem Beginn der TACE mit insgesamt 17 (Median: 3 [1,25 - 3]) PRRT-Zyklen in mindestens 1 und maximal 4 Sitzungen weiterbehandelt. 5 Patientinnen hatten nach der TACE keine weitere PRRT erhalten.

5.1.5 TACE

Eine therapieergänzende transarterielle Chemoembolisation hatten alle 50 hier untersuchten Patienten (100 %) erfahren. Eine TACE hatten 10 Männer (20 %) erhalten. 80 % aller Patienten (n = 40) hatten ≥ 2 Zyklen der TACE erhalten. Die mediane Interventionshäufigkeit war für Männer 2 und für Frauen 3 Zyklen (Tabelle 12). Der mittlere Abstand der transarteriellen Chemoembolisation betrug 55 Tage zwischen den einzelnen Therapiezyklen.

Tabelle 12: PRRT vor und nach dem Beginn der TACE

	Therapiezyklen												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Median	Minimum	Maximum
Männer	0	10	10	8	4	2	1	1	1	0	2	1	8
Frauen	0	0	5	3	3	0	1	0	0	1	3	2	9
vor TACE-Beginn													
Männer	6	6	5	7	5	3	4	1	0	0	3	1	6
Frauen	5	1	0	0	0	5	1	2	1	0	5	1	8
nach TACE-Beginn													
Männer	12	9	8	6	1	1	0	0	0	0	3	1	5
Frauen	5	2	1	4	1	0	0	0	0	0	3	1	4

5.1.6 Laborchemische Veränderungen

Die Erhebung der laborchemischen Parameter und deren Veränderungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit Hilfe der CTCAE-Kriterien in die definierten Schweregrade transferiert. Dabei zeigten sich die Transaminasen AST bei 29 Patienten (58 %) und die ALT bei 19 Patienten (38 %) sowie die alkalische Phosphatase bei 15 Patienten (30 %) unter der dualen Kombinationstherapie \geq Grad 3 erhöht. Das Gesamtbilirubin war bei 9 Patienten (18 %) \geq Grad 3 erhöht (Tabelle 13). Eine Kreatininerhöhung \geq Grad 3 wurde bei 4 Patienten (8 %) beobachtet. In der Untersuchung des Blutbildes war eine Hämoglobinämie \geq Grad 3 nach der Interventionstherapie bei 18 Patienten (36 %) zu beobachten. Eine Leukozytopenie \geq Grad 3 zeigt sich bei 8

Patienten (16 %) und eine Thrombozytopenie \geq Grad 3 bei 10 Patienten (20 %) (Tabelle 14).

Tabelle 13: Übersicht der Transaminasen- und Cholestasewerte unter Therapie nach den CTCAE v3.0

GRAD	AST	ALT	alkalische Phosphatase	Bilirubin
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-	0 (0)	2 (4)	3 (6)	13 (26)
1	10 (20)	11 (22)	9 (18)	15 (30)
2	11 (22)	18 (36)	23 (46)	13 (26)
3	25 (50)	17 (34)	15 (30)	8 (16)
4	4 (8)	2 (4)	0 (0)	1 (2)

Tabelle 14: Übersicht Blutbild- und Kreatininwerte unter Therapie nach den CTCAE v3.0

GRAD	Leukozytopenie	Thrombozytopenie	Hämoglobinämie	Kreatininzunahme
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-	21 (42)	27 (54)	1 (2)	17 (34)
1	13 (26)	6 (12)	10 (20)	18 (36)
2	8 (16)	7 (14)	21 (42)	11 (22)
3	6 (12)	5 (10)	15 (30)	4 (8)
4	2 (4)	5 (10)	3 (6)	0 (0)

Eine Übersicht der laborchemischen Absolutwerte nach erfolgter TACE-Intervention für die Leber-, Blut- und Nierenwerte, ist in der Abbildung 33 - 40 im Anhang ab Seite 110 - 113 graphisch dargestellt.

5.1.7 Therapieansprechen

Die morphologische Beurteilung mit dem Tumoransprechen wurde im engmaschig durchgeführten PET/CT nach Möglichkeit alle 3 Monate erhoben. Diese nuklearmedizinischen Verfahren wurden in einem regelmäßigen Intervall in der Zentralklinik Bad Berka durch die Klinik für (Interventionelle) Radiologie und der Klinik für Nuklearmedizin im Rahmen eines Restaging bestimmt.

Im Beobachtungsverlauf waren 6 Monate nach dem Beobachtungsbeginn der Therapiekombination weiterhin 38 Patienten (76 %) der anfangs 50 Untersuchten in die Studie eingeschlossen. 8 Patienten (16 %) waren im

Zeitraum der ersten 6 Monate nach Beobachtungsbeginn verstorben. Von 3 Patienten (6 %) lagen keine verwertbaren Daten nach dem Therapiebeginn vor. In den ersten 6 Beobachtungsmonaten erfuhren 19 Patienten (38 %) eine Stabilisierung oder einen teilweisen Rückgang ihrer neuroendokrinen Erkrankung und 19 Patienten (38 %) eine Progression nach dem Beobachtungsbeginn (Tabelle 15). In der Gesamtbeobachtung der Patienten war nach wiederholter Intervention bei 14 Patienten (28 %) ein Rückgang der Tumorerkrankung und bei 12 Patienten (24 %) eine temporäre oder noch anhaltende Stabilisierung der Tumorerkrankung beobachtet worden (Tabelle 16). Lediglich 13 Patienten (26 %) zeigten überhaupt kein Ansprechen ihrer Erkrankung auf die Interventionen im gesamten Therapieverlauf.

Tabelle 15: Tumoransprechen nach 6 Monaten

Tumoransprechen nach 6 Monaten	Anzahl (n)	Prozent (%)
Komplette Remission (CR)	0	0
Partielle Remission (PR)	7	14
Stabile Erkrankung (SD)	12	24
Progression (PD)	19	38

Tabelle 16: Bestes Tumoransprechen unter Therapie im gesamten Beobachtungsverlauf

bestes Tumoransprechen	Anzahl (n)	Prozent (%)
Komplette Remission (CR)	0	0
Partielle Remission (PR)	14	28
Stabile Erkrankung (SD)	12	24
Progression (PD)	13	26

Übersicht 1: Charakteristika des gesamten Patientkollektivs

Erstdiagnose		Jahre	Mittelwert ± SD
	Alter	19 - 77	53,2 ± 13,1
	Männer	19 - 76	56 ± 14,13
	Frauen	35 - 77	53 ± 10,65
Karnofsky-Index (%)		n (%)	
	≤ 70	14 (28)	
	> 70	36 (72)	
Lokalisation der Primärtumore		n (%)	
	Pankreas	39 (78)	
	Kolon	4 (8)	
	Pulmo	3 (6)	
	Ileum	2 (4)	
	Jejunum	1 (2)	
	CUP	1 (2)	
Metastasierungsorte		n (%)	
	Leber	50 (100)	
	Lymphknoten	35 (70)	
	Knochen	18 (35)	
	Peritoneum	5 (10)	
	Lunge	2 (4)	
	ZNS	1 (2)	
Vorthherapie		n (%)	
	OP	29 (58)	
	Chemotherapie	25 (50)	
	5-Fluoruracil + Streptozotocin	8 (16)	
	Doxorubicin + Streptozotocin	3 (6)	
	Carboplatin + Etoposid	3 (6)	
	Anderer	11 (2)	
	Zielgerichtete Therapie	2 (4)	
	Everolimus	2 (4)	
	Biotherapie	18 (36)	
	Sandostatin LAR	16 (32)	
	Sandostatin LAR + INF-α	3 (6)	
	Anderer	2 (4)	
PRRT - Zyklen (Nuklid)		n (%)	Median ± SD
	⁹⁰ Y	2 (4)	3 ± 1,41
	¹⁷⁷ Lu	17 (34)	3 ± 0,88
	⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	31 (62)	6 ± 1,70
kumulative Gesamtaktivität (GBq)		n (%)	
	< 20	19 (38)	
	≥ 20	31 (62)	
mediane Gesamtaktivität (GBq) unter Nuklid		Median ± SD	
	⁹⁰ Y	7,85 ± 7,99	
	¹⁷⁷ Lu	20,2 ± 5,69	
	⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	21,85 ± 8,63	
TACE - Zyklen (Geschlecht)		n (min. - max.)	Median ± SD
	Männer	1 - 8	2 ± 1,76
	Frauen	2 - 9	3 ± 2,03

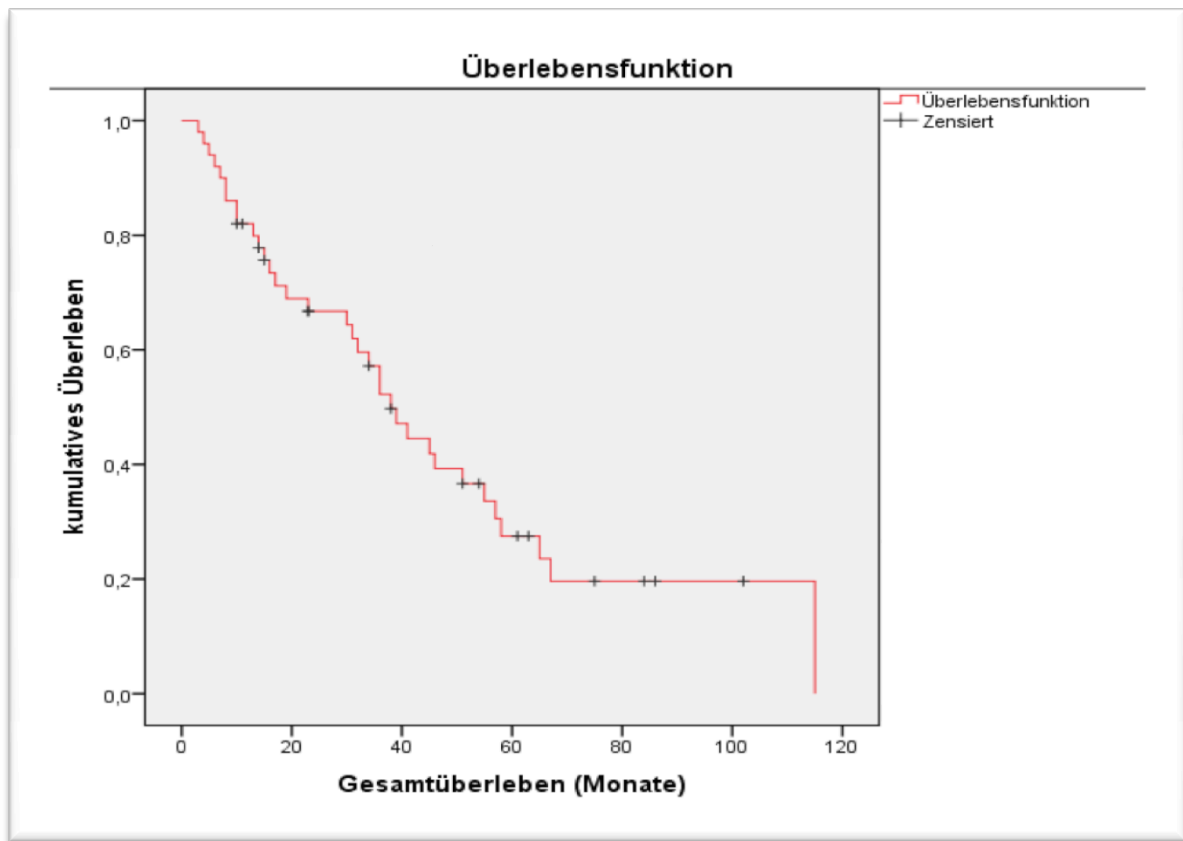
5.2 Überleben

5.2.1 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben aller hier untersuchten Patienten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung war $75 \pm 14,8$ Monate (95%-KI: 46,1 - 103,9). Das 5- und 10-Jahres-Überleben lag bei 50 % (n = 25) und 12 % (n=6).

Das Gesamtüberleben ab dem Beginn des ersten Zyklus PRRT war im Median $38 \pm 4,2$ Monate (95%-KI: 29,9 - 46,1). Nach Abschluss der Untersuchungen leben weiterhin 10 Patienten (20 %) (Abbildung 17).

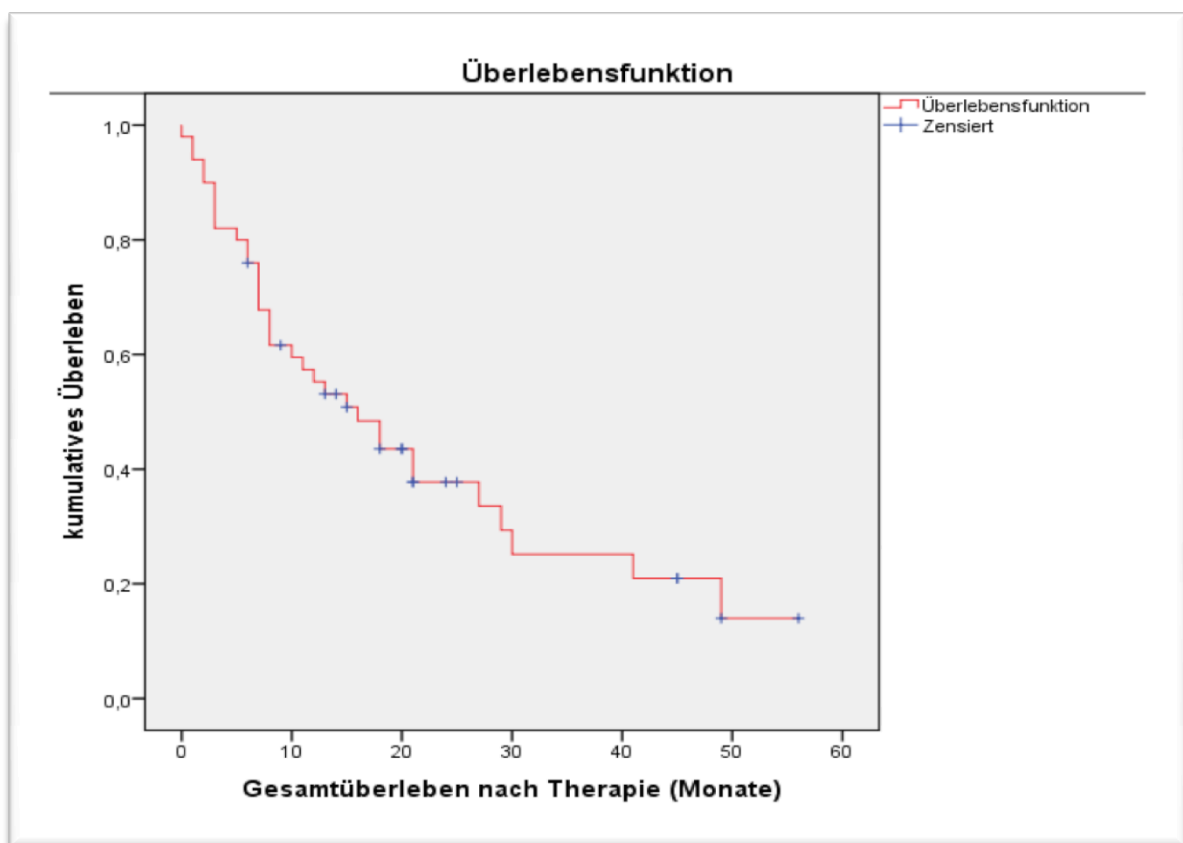
Abbildung 17: Gesamtüberleben der Patienten ab dem Beginn der PRRT



Von allen Untersuchten waren im Beobachtungszeitraum 34 (68 %) der 50 Patienten verstorben (25 Männer und 9 Frauen). Dem gegenüber standen 10 Patienten (20 %), die zur Zeit des Endpunktes der Beobachtung noch lebten. Zu 6 Patienten (= 12 %) bestand kein Kontakt mehr. Das 30-Tage-Sterberisiko lag bei 6 %.

Das mediane Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum der Kombinationstherapie aus PRRT und TACE war $16 \pm 3,7$ Monate (95%-KI: 8,7 - 23,3). Das minimale Überleben ab dem Beginn der Beobachtung war 7 Tage und das maximale Überleben 56 Monate. 22 Patienten (44 %) waren innerhalb der ersten 12 Monate verstorben. Das 1-Jahres-Überleben betrug 56 % unter der Therapie (Abbildung 18).

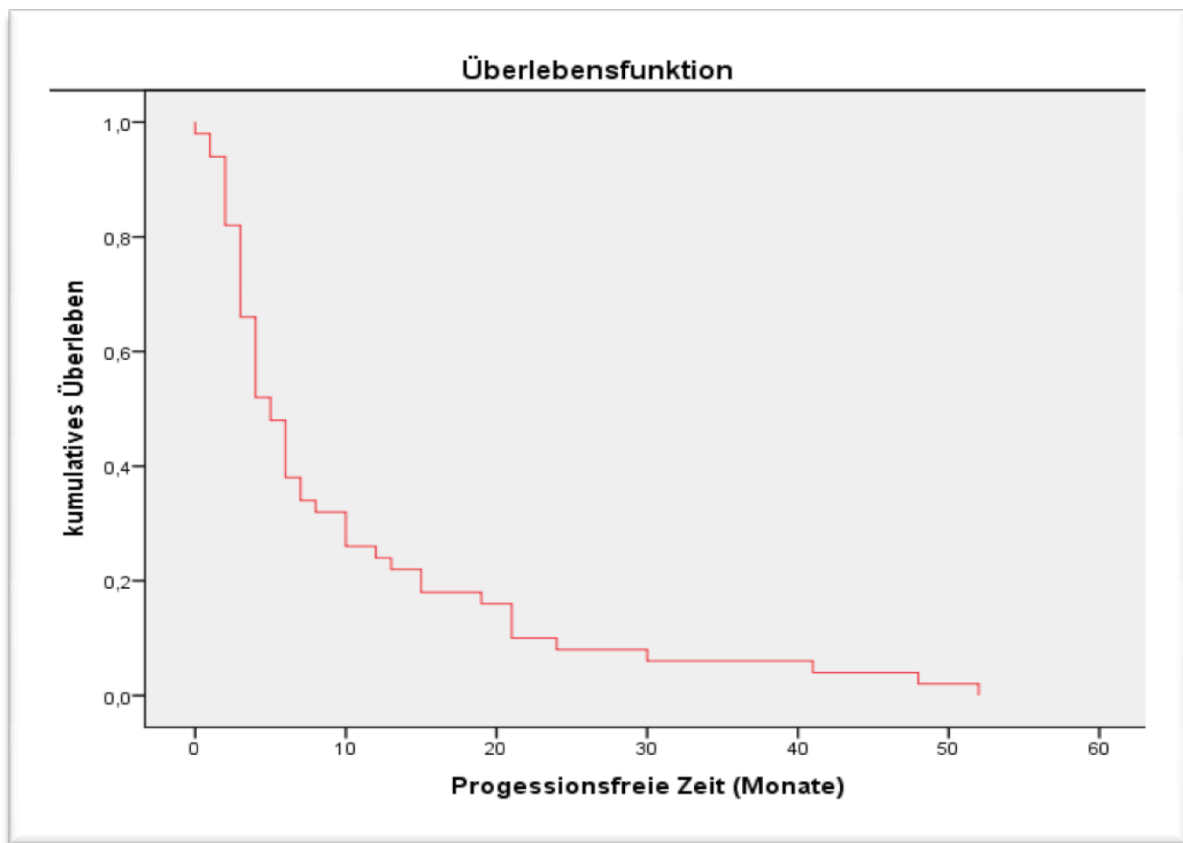
Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patienten unter der Therapie



Eine Progression der Tumorerkrankung hatten 33 Patienten (66 %) im oben genannten Beobachtungszeitraum erfahren. 17 Patienten (34 %) waren verstorben bevor eine Progression der Erkrankung diagnostiziert werden

konnte. Das mediane progressionsfreie Überleben war $5 \pm 0,76$ Monate (95%-KI: 3,52 - 6,48). Ein Patient war nach 7 Tagen unter der Krankheitsprogression nach dem Untersuchungsbeginn verstorben. Das maximale Überleben ohne Progression betrug 52 Monate (Abbildung 19).

Abbildung 19: Progressionsfreie Zeit der Patienten unter der Therapie

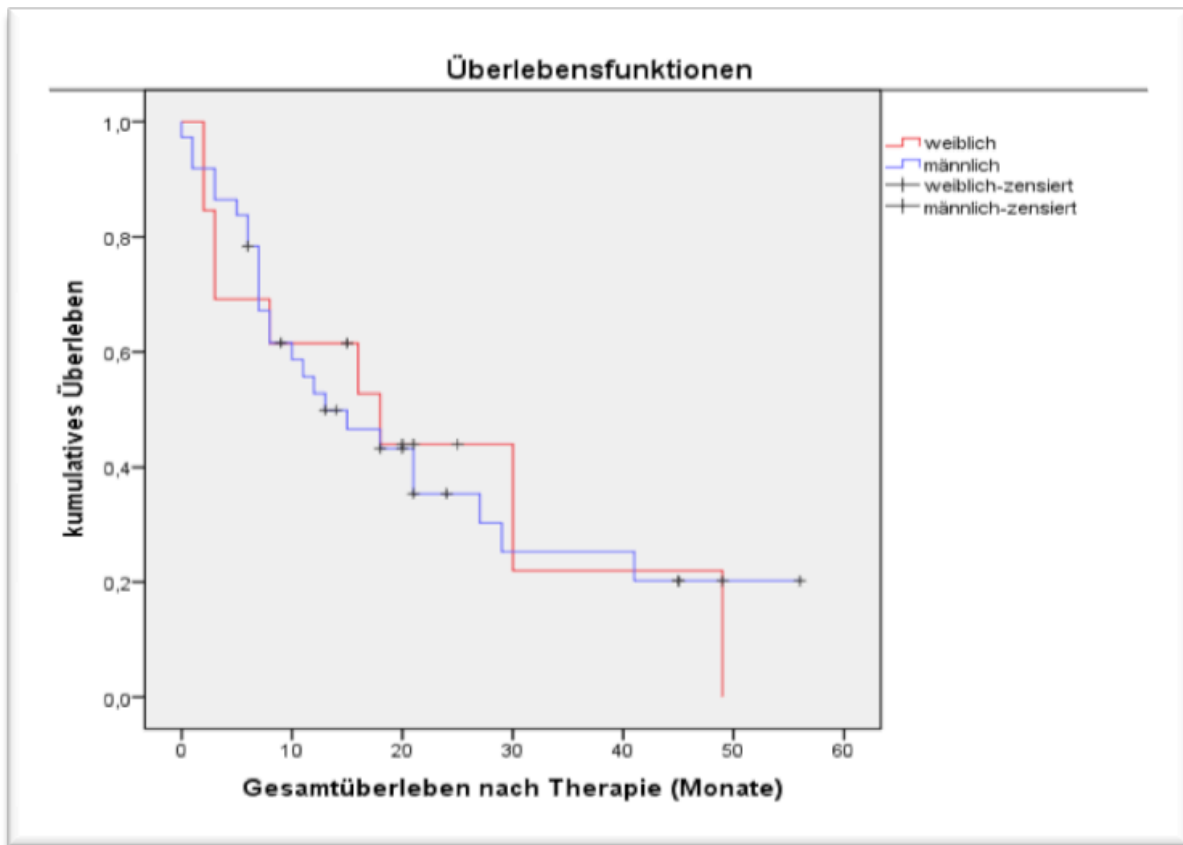


5.2.2 Geschlechtsabhängiges Überleben

Die Untersuchung des geschlechtsabhängigen 1-Jahres-Überleben betrug 48,7 % für Männer und 69,2 % für Frauen. Die mediane Überlebenszeit der Männer war $13 \pm 4,7$ Monate (95%-KI: 3,79 - 22,21) und die der Frauen $18 \pm 8,11$ Monate (95%-KI: 2,11 - 33,9). Der durchgeführte Log-Rank-Test ($p = 0,994$) zeigte keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich dem Gesamtüberleben (Abbildung 20).

Das PFS zeigte ebenfalls keinen bedeutsamen Unterschied in der Geschlechterverteilung. Das mediane PFS war für beide Geschlechter 5 Monate und nicht different ($p = 0,908$) (Übersicht 2).

Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Geschlecht



5.2.3 Altersabhängiges Überleben

Alle Patienten wurden nach ihrem Erkrankungsalter in "Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr" und "Erstdiagnose nach dem 50. Lebensjahr" eingeteilt. 18 Patienten (36 %) hatten zum Erkrankungsbeginn das 50. Lebensjahr noch nicht erreicht. 32 Patienten (64 %) waren entweder 50 Jahre alt oder älter bei der Erstdiagnose ihrer neuroendokrinen Tumorerkrankung. Weder das OS noch das PFS zeigten einen signifikanten Unterschied beider Gruppen (Tabelle 17). Das mediane OS war bei einem Erkrankungsalter < 50 Jahre 16 Monate und \geq 50 Jahre 13 Monate. Die mediane Progression der Tumorerkrankung trat bei einem Erkrankungsalter < 50 Jahre nach 5 Monaten und \geq 50 Jahre nach 4 Monaten ein.

Tabelle 17: Altersabhängiges progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Alter (Jahre)	Median (Monate)	95%-KI	Log Rank (p)	Breslow (p)
OS				
<50	16	8,87-23,14	0,94	0,571
≥50	13	0-29,71		
PFS				
<50	5	3,34-6,64	0,753	0,856
≥50	4	1,63-6,37		

5.2.4 Überleben nach Karnofsky-Index

Die Erhebung des Karnofsky-Index zu Beginn der Beobachtung wurde bei 46 Patienten (92 %) dokumentiert. Das PFS zeigte keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen (Tabelle 18). Das OS war mit einem Index > 70 signifikant länger als mit einem Index ≤ 70 ($p = 0,020$) (Abbildung 21).

Abbildung 21: Gesamtüberleben nach dem Karnofsky-Index

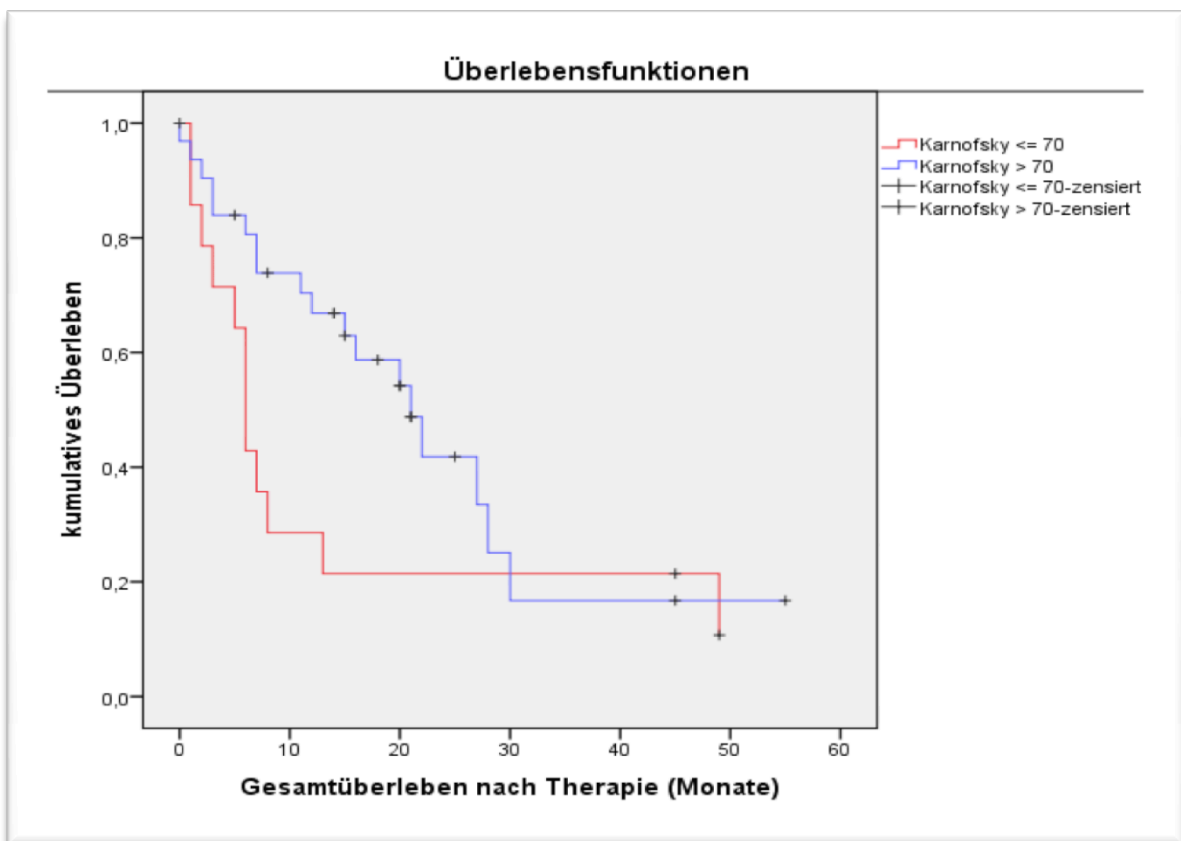


Tabelle 18: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach dem Karnofsky-Index

Karnofsky-Index (%)				
	Median (Monate)	95%-KI	Log Rank (p)	Breslow (p)
PFS				
≤ 70	4	2,19 - 5,82	0,32	0,238
> 70	6	3,79 - 8,21		
OS				
≤ 70	6	4,79 - 7,21	0,116	0,02
> 70	21	14,00 - 28,01		

5.2.5 Überleben nach Lokalisation der Primärtumore

Untersucht wurde das Überleben nach der Lokalisation des Primärtumors. Dabei wurde zwischen einem pankreatischen und einem nicht-pankreatischen Befall unterschieden. Der Überlebensvergleich zeigte einen signifikanten Unterschied beider Subgruppen. Die Gruppe ohne NEN des Pankreas hob sich statistisch von der Gruppe mit NEN des Pankreas ab ($p = 0,012$). Bei einer Primärlokalisierung im Pankreas war das mediane OS $11 \pm 2,5$ Monate (95%-KI: 6,1 - 15,9). War die Lokalisation nicht im Pankreas betrug das OS 30 ± 2 Monate (95%-KI: 26,2 - 33,8) (Abbildung 22).

Das PFS zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p = 0,020$). So erfuhr ein Patient mit Primärlokalisierung im Pankreas nach $4 \pm 0,9$ Monaten (95%-KI: 2,3 - 5,7) eine Progression der Erkrankungen. Patienten mit einer anderen Primärlokalisierung erfuhren dagegen eine Progression nach $19 \pm 6,2$ Monaten (95%-KI: 6,9 - 31,1) (Abbildung 23).

Abbildung 22: Gesamtüberleben nach der Primärlokalisation der NEN

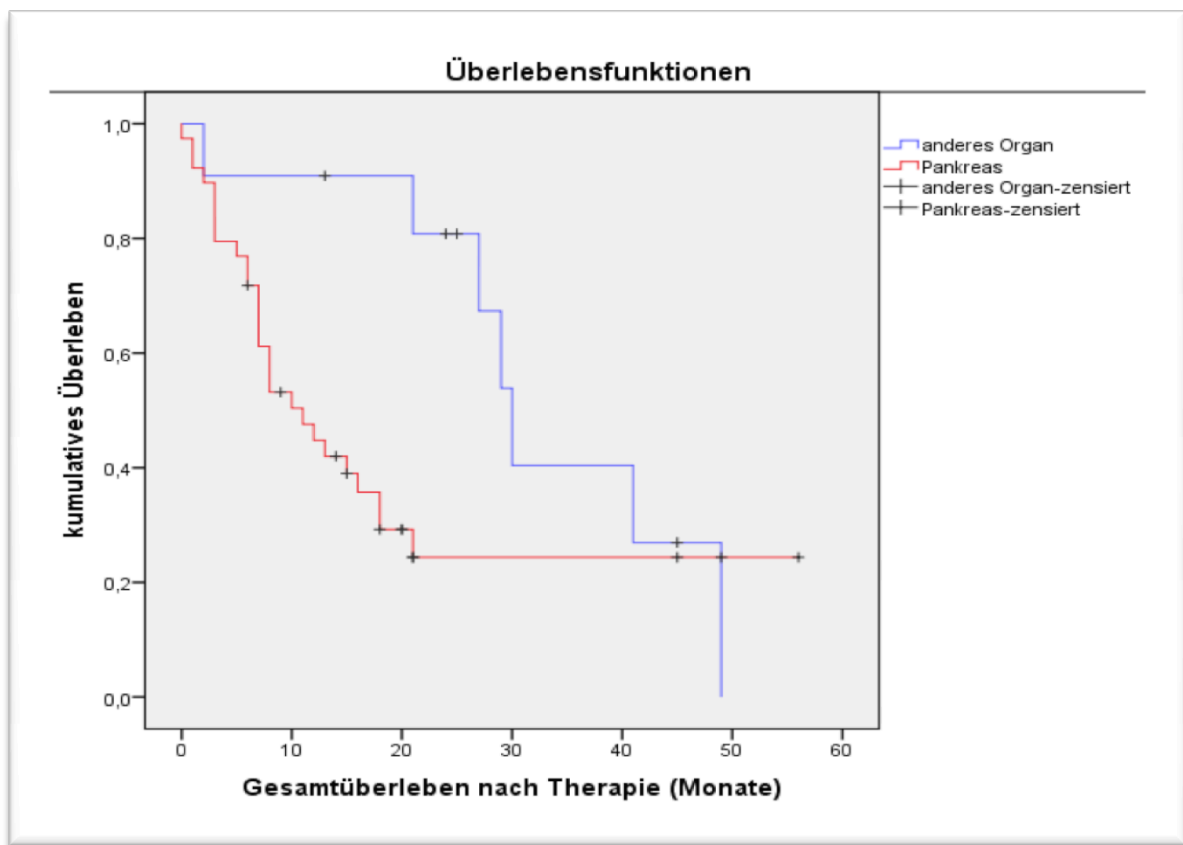
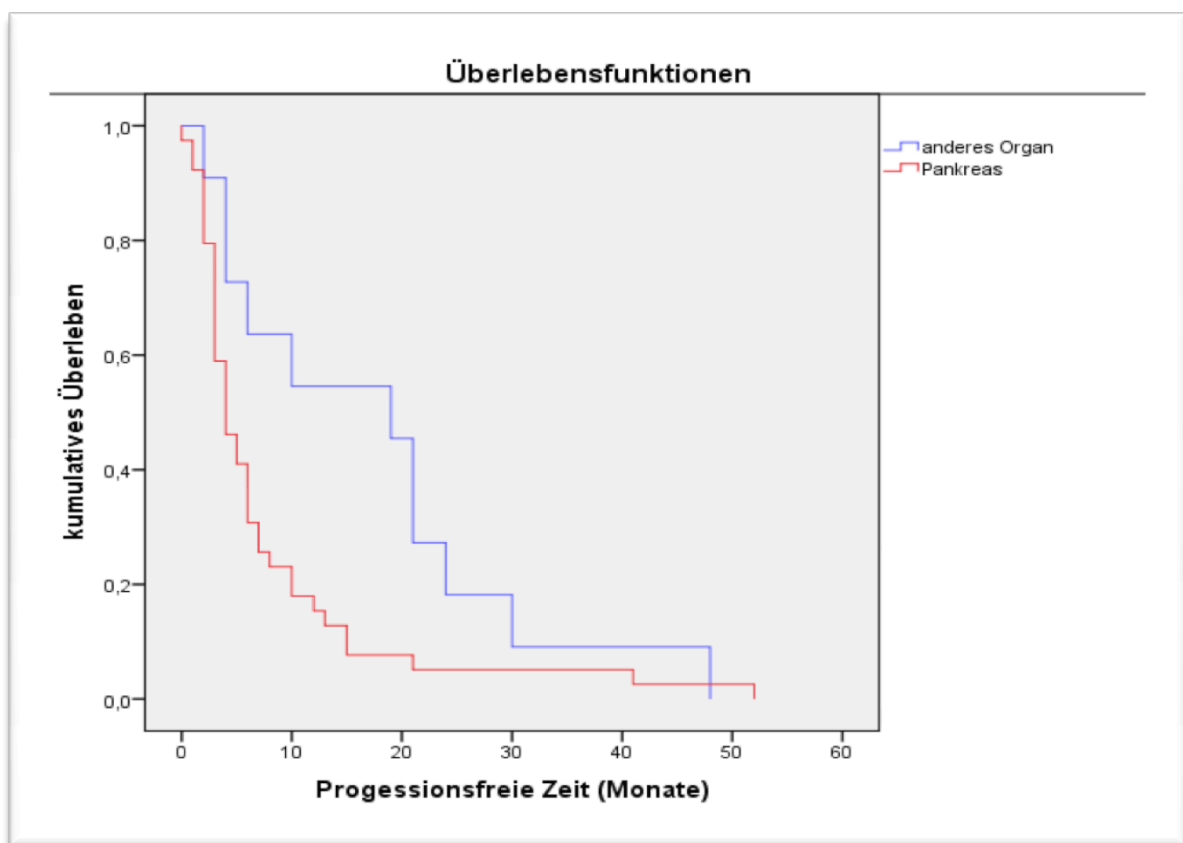


Abbildung 23: Progressionsfreie Zeit nach der Primärlokalisation der NEN

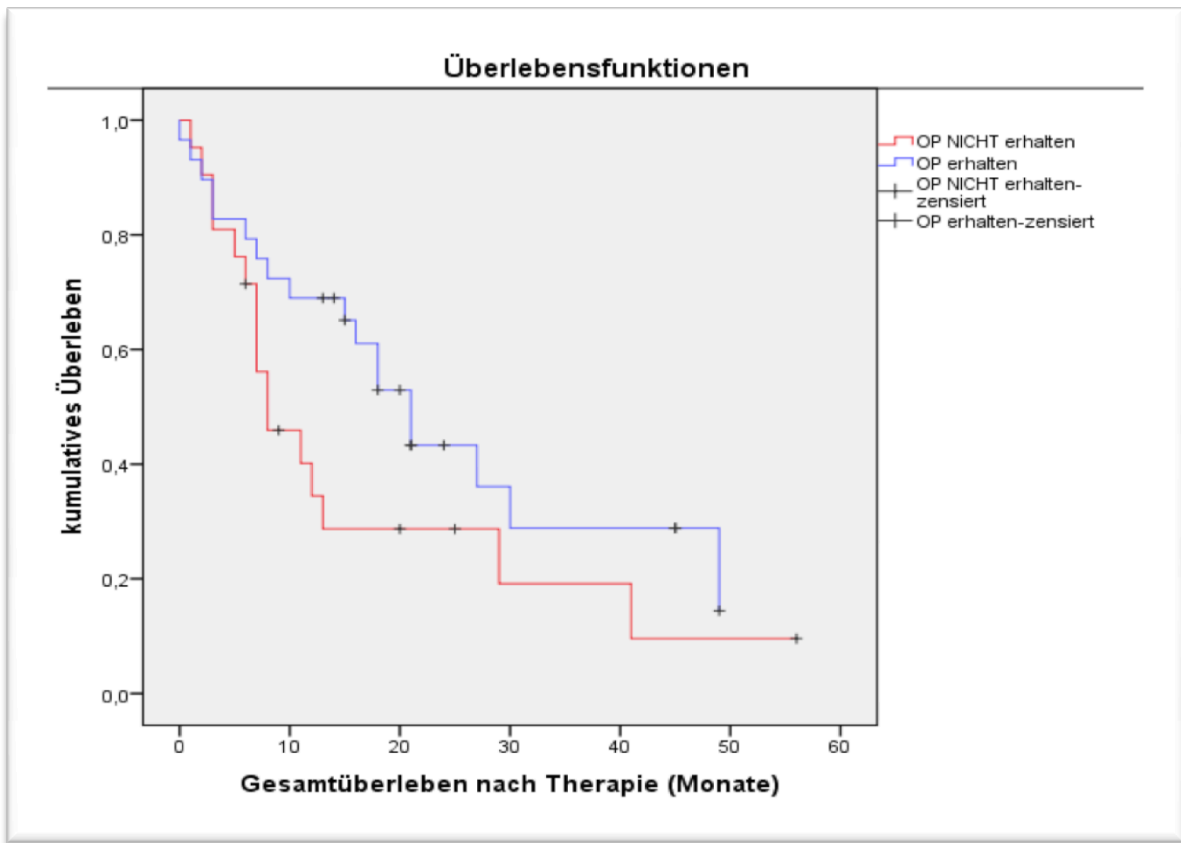


5.2.6 Überleben nach Resektion des Primärtumors

Wie im Kapitel 5.1.1 Allgemeine Patientendaten beschrieben, hatten 29 Patienten (58 %) eine Resektion des Primärtumors erfahren (Abbildung 24). Das mediane Überleben nach erhaltener OP und unabhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes war $21 \pm 2,82$ Monate (95%-KI: 15,5 - 26,5) und ohne Resektion des Primärtumors $8 \pm 2,8$ Monate (95%-KI: 2,5 - 13,5). Ein signifikanter Unterschied war nicht zu erheben ($p = 0,099$).

Das mittlere PFS war nach erhaltener Operation und unabhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes $6 \pm 0,9$ Monate (95%-KI: 4,3 - 7,8) und ohne Operation $4 \pm 0,6$ Monate (95%-KI: 2,9 - 5,1) nicht signifikant ($p = 0,130$ %).

Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Resektion des Primärtumors



5.2.7 Überleben nach vorangegangener Chemotherapie

Das OS sowie das PFS zeigten in der Untersuchung nach erhaltener Chemotherapie (CTx) signifikante Unterschiede. Jeweils 25 Patienten (50 %) hatten eine Chemotherapie in ihrer Vorbehandlung erhalten. Ebenfalls 25 Patienten (50 %) hatten keine Chemotherapie erhalten.

Sowohl das OS ($p = 0,015$) als auch das PFS (HR: 1,78; 95%-KI: 1 - 3,15; $p = 0,036$) waren bei nicht erhaltener Chemotherapie signifikant länger (Abbildung 25, 26 und Tabelle 19). Das mediane OS war 20 ± 3 Monate (95%-KI: 14,1 - 25,9) und das mediane PFS ist $6 \pm 1,9$ Monate (95%-KI: 2,3 - 9,7) ohne Chemotherapie unter der kombinierten Therapie.

Abbildung 25: Gesamtüberleben nach Chemotherapie

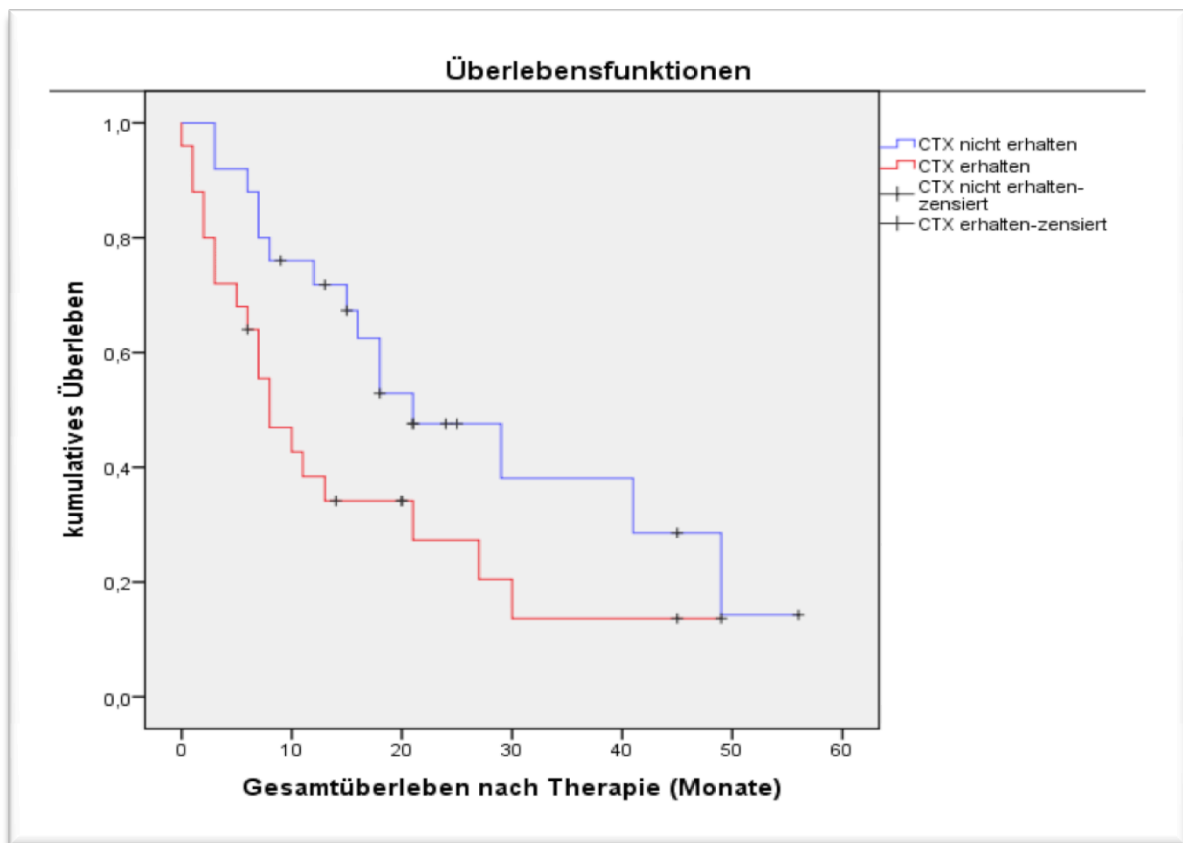


Abbildung 26: Progressionsfreie Zeit nach Chemotherapie

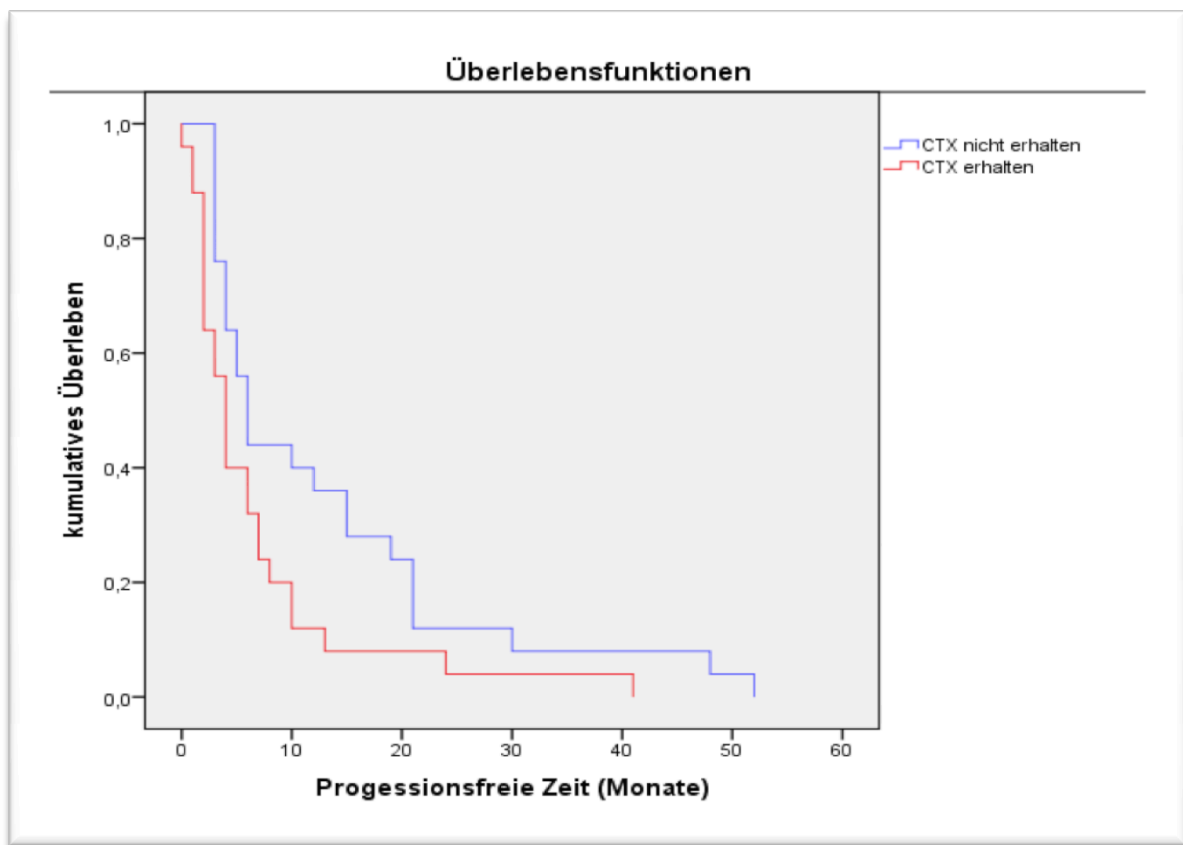


Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Chemotherapie

Chemotherapie				
	Median (Monate)	95%-KI	Log Rank (p)	Breslow (p)
OS				
mit CTx	8	0,19 - 15,81	0,07	0,015
ohne CTx	20	14,14 - 25,86		
PFS				
mit CTx	4	2,38 - 5,62	0,036	0,023
ohne CTx	6	2,33 - 9,67		

5.2.8 Überleben nach Grading

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Ki-67-Proliferationsindex zwischen Grad 1 und Grad 2 sowie zwischen Grad 1 und Grad 3 Tumoren zeigten sich nicht (Abbildung 27).

In der Gegenüberstellung zwischen Grad 2 und 3 Tumoren bestand ein signifikant längeres medianes Überleben für Grad 2 Tumore ($p = 0.026$) bei einer Hazard Ratio von 3,23 (95%-KI: 1,06 - 9,81). Das mediane progressionsfreie Überleben zeigte keinen bedeutenden Unterschied ($p = 0,215$). Für G2 Tumore betrug das OS $21 \pm 6,3$ Monate (95%-KI: 8,6 - 33,4) und das progressionsfreie Überleben $4 \pm 0,6$ Monate (95%-KI: 2,9 - 5,1). Mit einem Proliferationsindex Grad 3 war das OS $7 \pm 1,2$ Monate (95%-KI: 4,6 - 9,3) bei einem PFS von $4 \pm 2,1$ Monaten (95%-KI: 0 - 8,2) (Tabelle 20).

Abbildung 27: Gesamtüberleben nach Tumorgrading

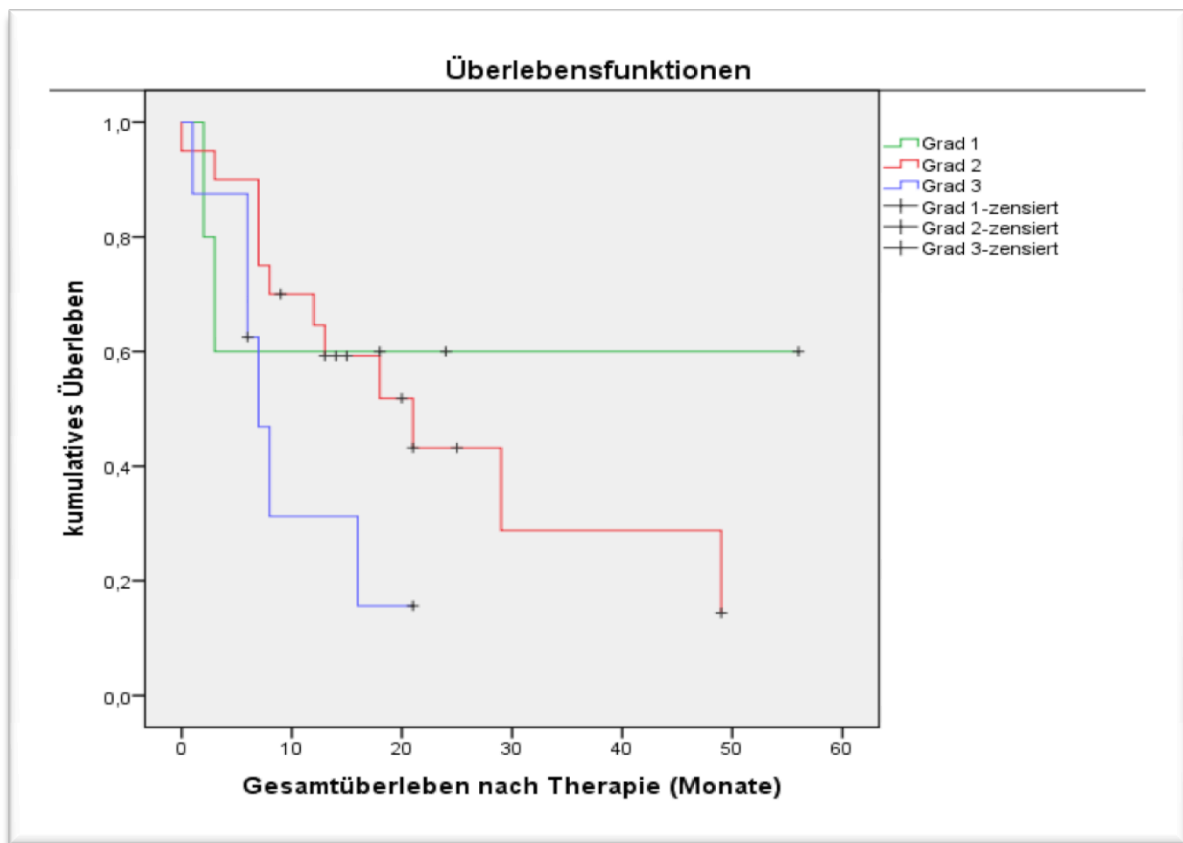


Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach dem Tumorgrading

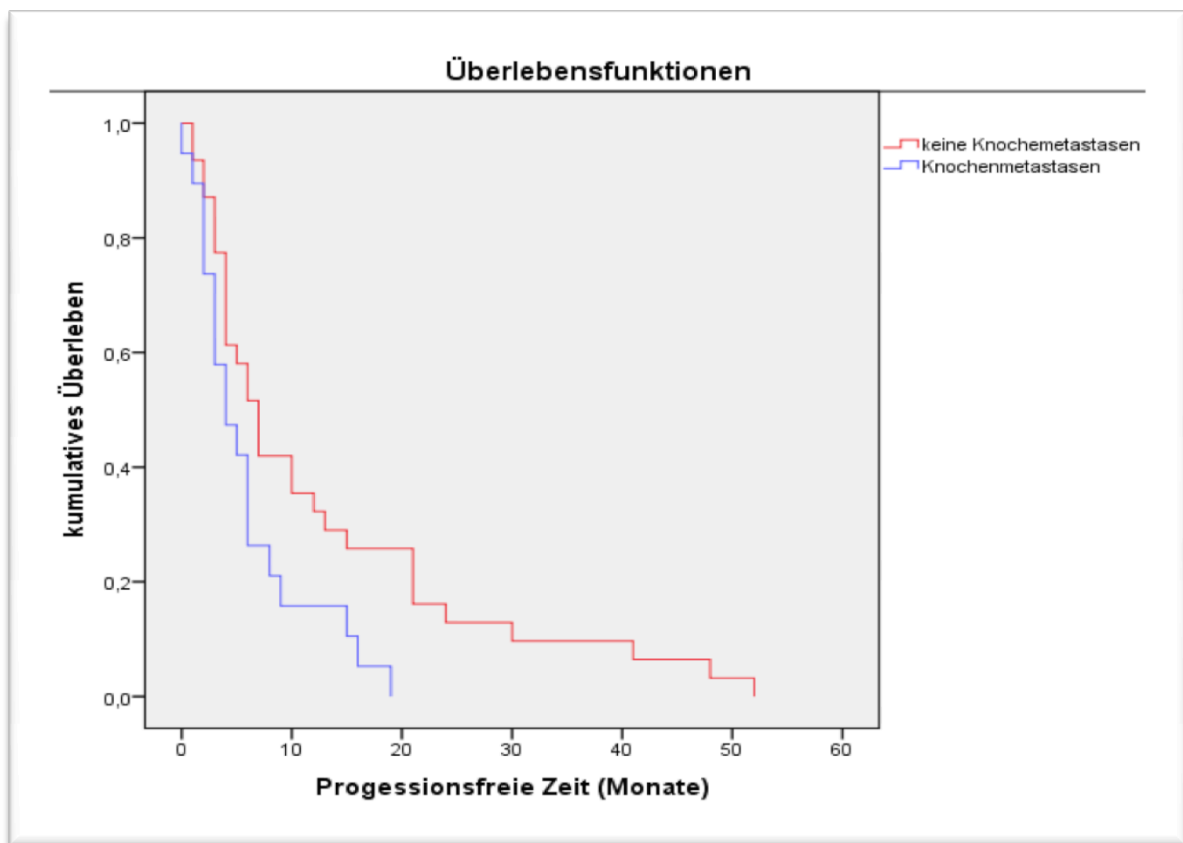
Grading				
	Anzahl (n)	Median (Monate)	95%-KI	Log Rank (p)
OS				
Grad 1	5	10	0 - 25,03	0,574
Grad 2	20	21	6,54 - 35,46	
Grad 1	5	10	0 - 25,03	0,262
Grad 3	8	7	4,66 - 9,34	
Grad 2	20	21	6,54 - 35,46	0,026
Grad 3	8	7	4,66 - 35,46	
PFS				
Grad 1	5	10	0 - 25,03	0,215
Grad 2	20	4	2,91 - 5,09	
Grad 1	5	10	0 - 25,03	0,124
Grad 3	8	4	0 - 8,16	
Grad 2	20	4	2,91 - 5,09	0,215
Grad 3	8	4	0 - 8,16	

5.2.9 Überleben nach Metastasierung

Eine zusätzliche lymphogene Metastasierung zur bereits vorhandenen hepatischen Metastasierung hatten 35 Patienten (70 %). Signifikante Überlebensunterschiede im OS ($p = 0,757$) und PFS ($p = 0,546$) bei gleichzeitiger lymphogener Metastasierung bestanden nicht.

Eine hepatische und gleichzeitig ossäre Metastasierung hatten 18 Patienten (36 %). Das OS zeigte keinen signifikanten Überlebensunterschied mit zusätzlicher ossärer Metastasierung ($p = 0,088$). Jedoch war das mediane PFS ohne ossäre Absiedlungen mit $7 \pm 1,1$ Monaten (95%-KI: 4,85 - 9,15) signifikant länger als $4 \pm 1,5$ Monate (95%-KI: 1,2 - 6,8) bei gleichzeitigen ossären Metastasen (HR: 1,95; 95%-KI: 1,06 - 3,61; $p = 0,022$) (Abbildung 28).

Abbildung 28: Progressionsfreie Zeit bei ossärer Metastasierung



5.2.10 Überleben nach Nuklidtherapie

Bei 2 Patienten (4 %) wurde allein das Nuklid ^{90}Y , bei 17 Patienten (34 %) das Nuklid ^{177}Lu und bei 31 Patienten (61 %) beide Nuklide ^{90}Y und ^{177}Lu in der PRRT verwendet. Die statistische Bewertung des OS und des PFS hatten in den einzelnen Nuklidgruppen keine signifikanten Überlebensvorteile in Bezug auf das OS und das PFS gezeigt (Tabelle 21)

Tabelle 21: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach der Nuklidverwendung in der PRRT

Nuklid	Anzahl (n)	Median (Monate)	95%-KI	Log Rank (p)	Breslow (p)
OS					
^{90}Y	2	8	-	0,498	0,945
^{177}Lu	17	18	0 - 38,44		
$^{90}\text{Y} + ^{177}\text{Lu}$	31	13	5,48 - 20,52	0,696	0,971
^{177}Lu	17	18	0 - 38,44	0,447	0,512
$^{90}\text{Y} + ^{177}\text{Lu}$	31	13	5,48 - 20,52		
PFS					
^{90}Y	2	2	-	0,978	0,891
^{177}Lu	17	6	3,35 - 8,65		
$^{90}\text{Y} + ^{177}\text{Lu}$	31	4	2,44 - 5,56	0,798	0,969
^{177}Lu	17	6	3,35 - 8,65	0,593	0,479
$^{90}\text{Y} + ^{177}\text{Lu}$	31	4	2,44 - 5,56		

Die Beurteilung der kumulativen Gesamtbestrahlung zeigte ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei einer kumulativ verabreichten Gesamtdosis von ≥ 20 GBq ($p = 0,042$). Die Hazard Ratio war 0,49 (95%-KI: 0,51 - 0,99). Das mediane Überleben betrug $21 \pm 5,6$ Monate (95%-KI: 10,0 - 32,0) und war länger als das Überleben der Patienten mit einer verabreichten Gesamtaktivität < 20 GBq ($8 \pm 0,9$ Monate; 95%-KI: 6,3 - 9,7) (Abbildung 29). Das PFS ergab keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 22).

Abbildung 29: Gesamtüberleben nach verabreichter Gesamtaktivität

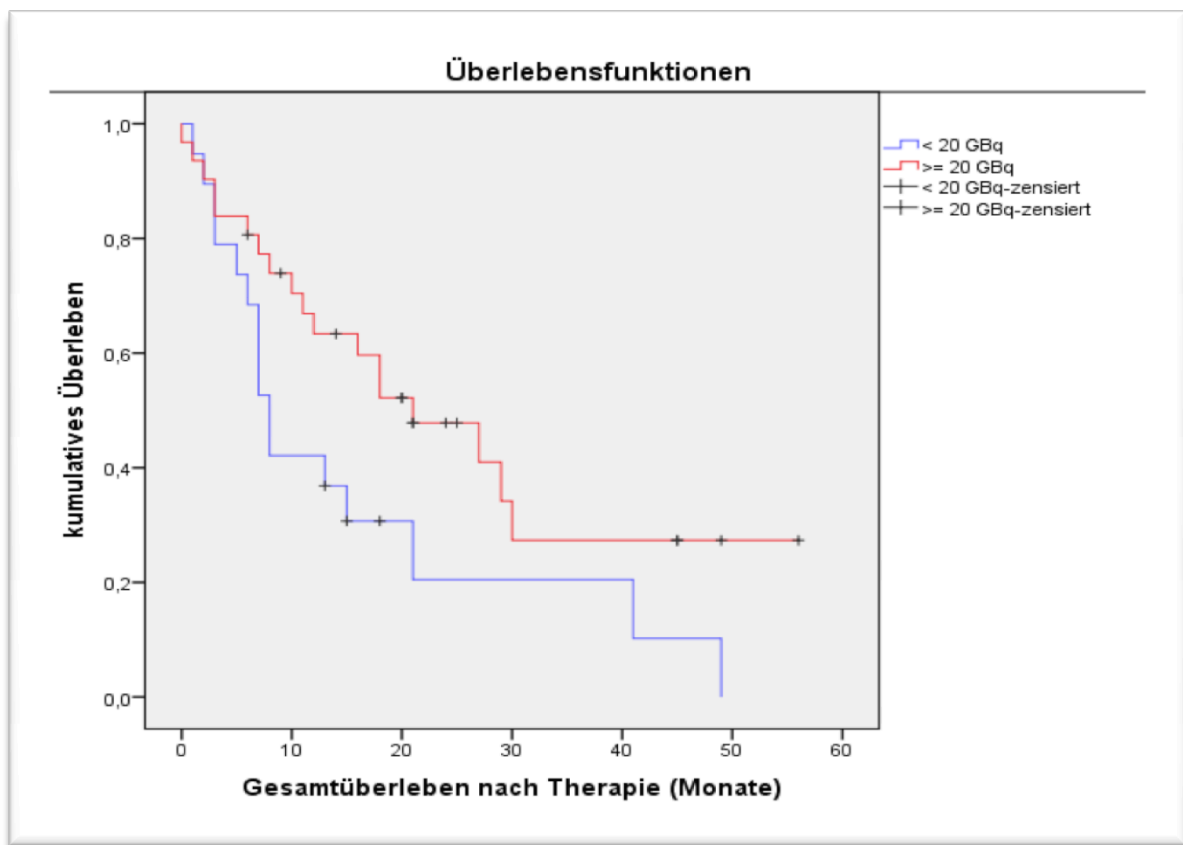


Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach verabreichter Gesamtaktivität

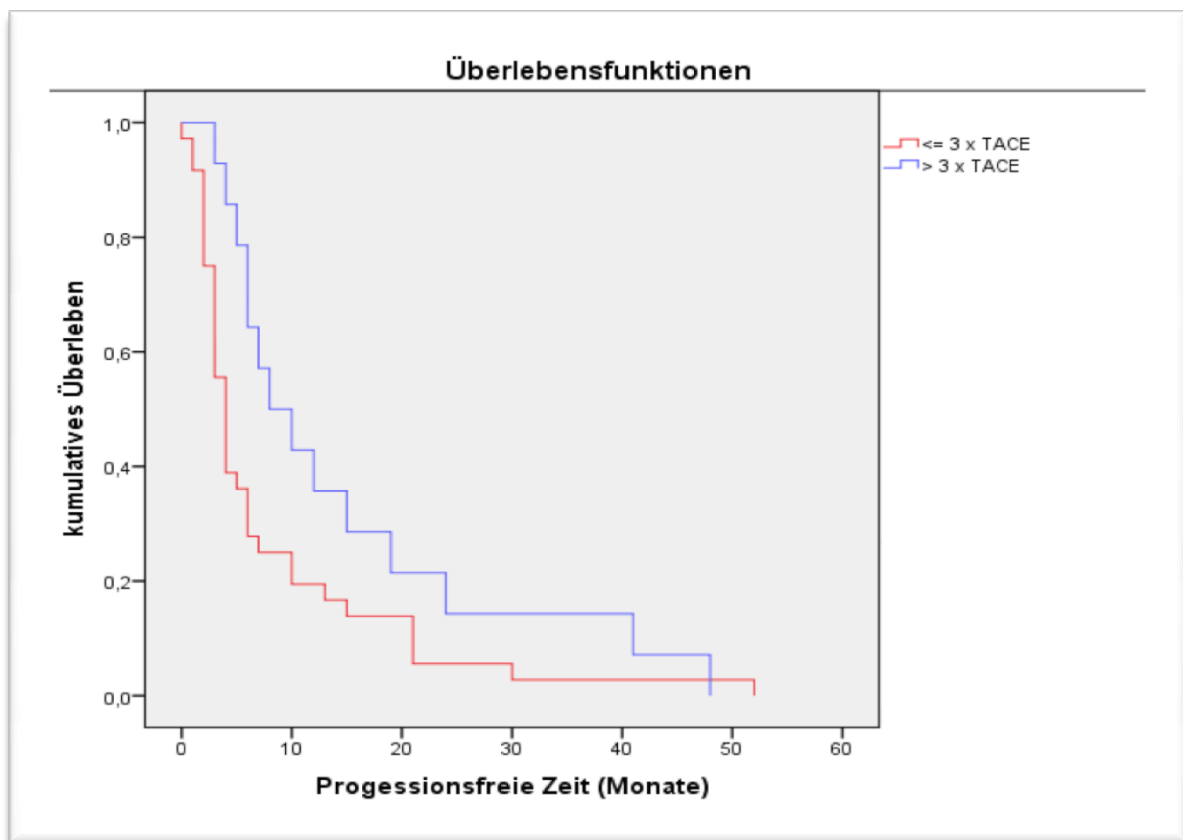
Gesamtdosis (GBq)				
	Anzahl (n)	Median (Monate)	95%-KI	Log Rank (p)
OS				
< 20	19	8	6,31 - 9,69	0,042
≥ 20	31	21	9,98 - 32,02	
PFS				
< 20	19	4	1,87 - 6,13	0,752
≥ 20	31	5	3,51 - 6,49	

5.2.11 Überleben nach TACE

Beurteilt wurde das Überleben hinsichtlich der erhaltenen Zyklen der TACE. Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen nach ihrer Interventionsanzahl aufgeteilt. Eine Gruppe mit 14 Patienten (28 %) hatte ≤ 3 Interventionen. Die andere Gruppe mit 36 Patienten (72 %) hatte > 3 Interventionen erhalten.

Der Vergleich des Gesamtüberlebens nach den erhaltenen Zyklen hatte keinen signifikanten Unterschied gezeigt ($p = 0,104$). Es zeigte sich aber ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben mit zunehmender Therapieanzahl der TACE ($p = 0,009$). Das mediane PFS bei > 3 erhaltenen Interventionen war $8 \pm 2,8$ Monate (95%-KI: 2,5 - 13,5) und signifikant länger als $4 \pm 0,5$ Monate (95%-KI: 3,1 - 5,0) bei ≤ 3 erhaltenen Interventionen (Abbildung 30).

Abbildung 30: Progressionsfreie Zeit nach TACE



Als primäre Therapieanwendung in der kombinierten Therapie erhielten 40 Patienten (80 %) eine PRRT und 10 Patienten (20 %) eine TACE. Das Gesamtüberleben war bei der TACE als Ersttherapie mit $41 \pm 21,7$ (95%-KI: 0 - 83,5) Monate nicht signifikant länger als unter der PRRT als Erstanwendung mit $13 \pm 2,8$ (95%-KI: 7,5 - 18,5) Monaten ($p = 0,062$) (Abbildung 31). Aber die Progression der Erkrankungen zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,033$). Diese trat im Median unter der führenden TACE-Therapie nach $6 \pm 6,3$ Monaten (95%-KI: 0 - 18,4) und im Vergleich mit führenden PRRT nach $5 \pm 1,1$ Monaten (95%-KI: 2,9 - 7,1) auf (Abbildung 32). Die Hazard Ratio betrug 0,45 (95%-KI: 0,21 - 0,99).

Abbildung 31: Gesamtüberleben nach führender Therapieintervention

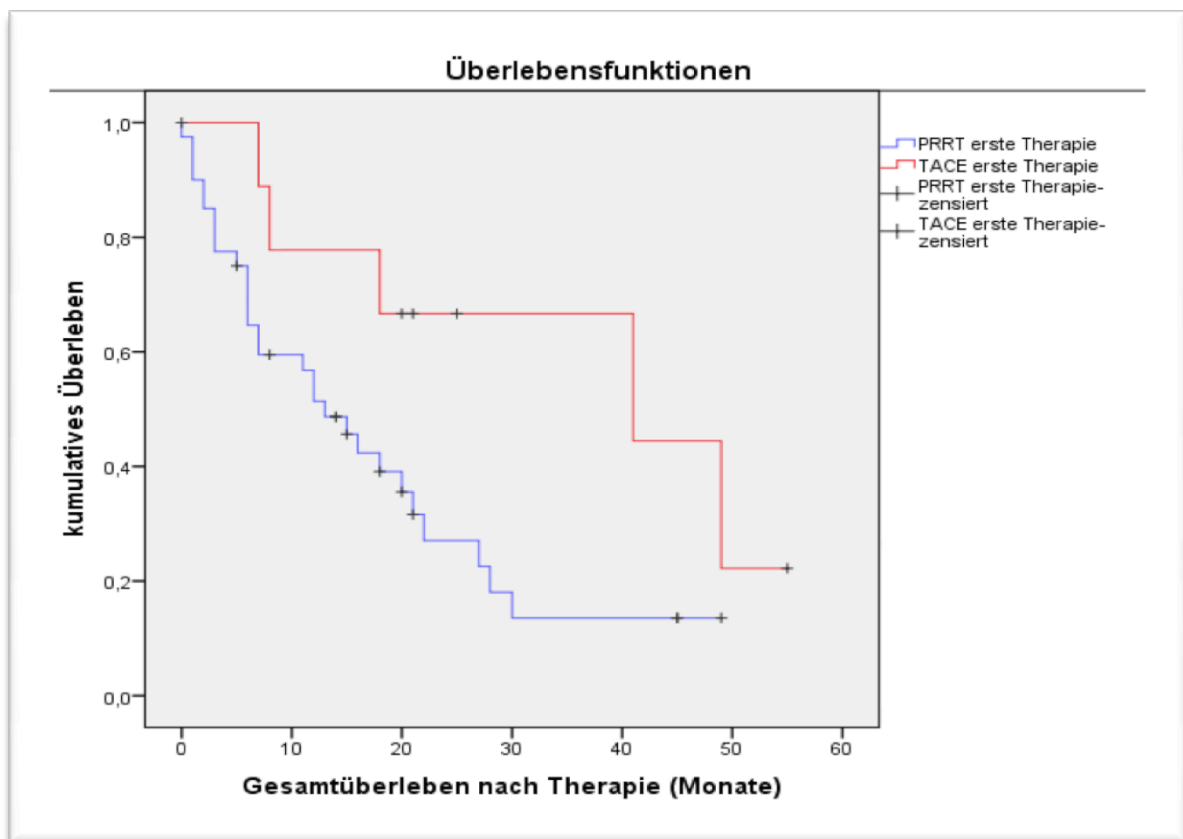
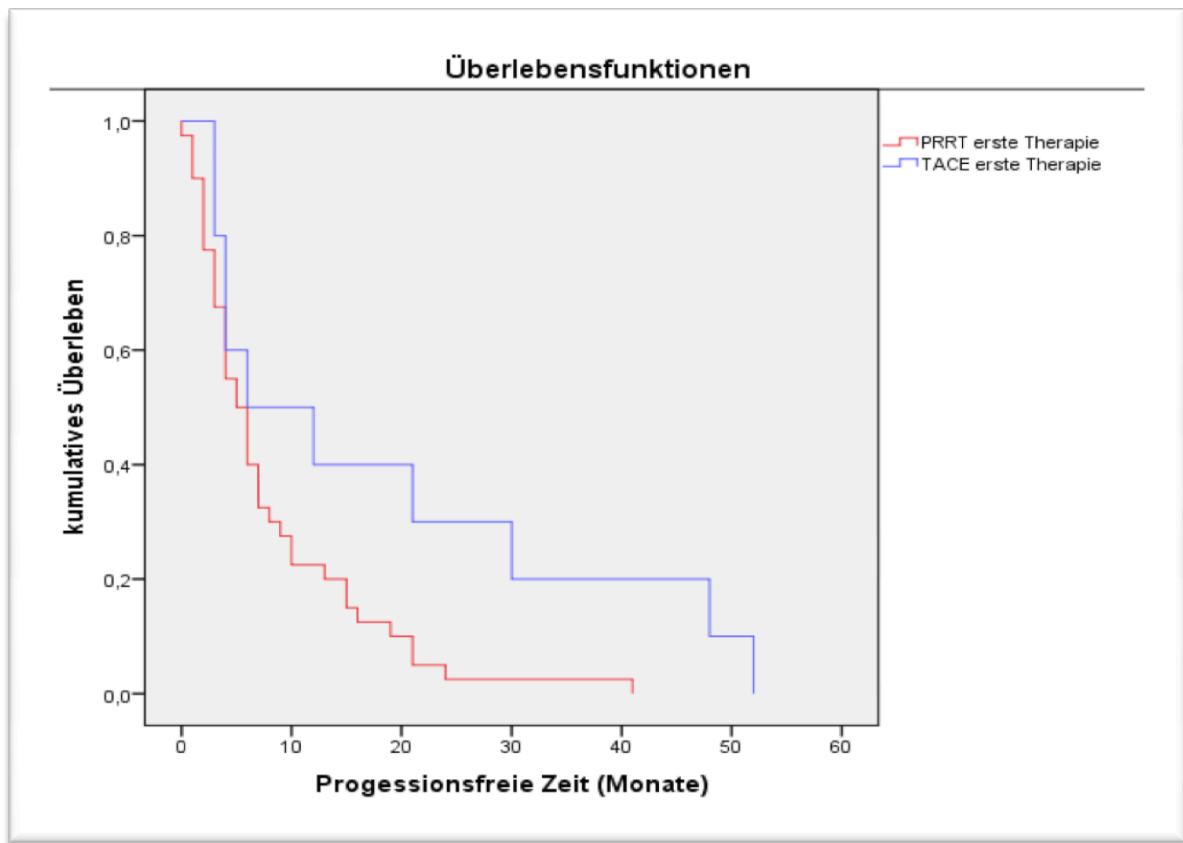


Abbildung 32: Progressionsfreie Zeit nach führender Therapieintervention



Übersicht 2: Zusammenfassung der univariaten Analyse der verschiedenen Subgruppen (Teil 1)

Subgruppe		progressionsfreies Überleben (PFS) Median (95%-KI) (Monate)	Log Rank (p) (Hazard Ratio; HR)	Breslow (p)	Gesamtüberleben (OS) Median (95%-KI) (Monate)	Log Rank (p) (Hazard Ratio; HR)	Breslow (p)
Überleben ab Diagnose Median \pm SD	75 \pm 14,8 Monate (KI 46,1 – 103,93)						
Überleben ab Kombitherapie Median \pm SD	16 \pm 3,72 Monate (KI 8,7 – 23,3)						
Geschlecht							
	Männer	5 (3,38 - 6,63)	0,908	0,974	18 (3,79 - 22,21)	0,994	0,943
	Frauen	5 (1,48 - 8,52)			13 (2,11 - 22,89)		
Alter (Jahre)							
	< 50	5 (3,34 - 6,66)	0,753	0,856	16 (8,86 - 23,14)	0,94	0,571
	> 50	4 (1,63 - 6,37)			13 (0 - 29,72)		
Karnofsky-Index (%)							
	\leq 70	4 (2,19 - 5,82)	0,32	0,238	6 (4,79 - 7,21)	0,116	0,02
	> 70	6 (3,79 - 8,21)			21 (14,00 - 28,01)		
Lokalisation der Primärtumore							
	Pankreas NEN	4 (2,26 - 5,74)	0,034	0,02	11 (6,13 - 15,87)	0,065	0,012
	Nicht- Pankreas NEN	19 (6,86 - 31,14)			30 (26,16 - 33,84)		
OP des Primarius							
	erhalten	6 (4,25 - 7,75)	0,365	0,13	21 (15,48 - 26,52)	0,114	0,099
	nicht erhalten	4 (2,91 - 5,09)			8 (2,53 - 13,47)		
Chemotherapie							
	erhalten	4 (2,38 - 5,62)	0,036	0,023	8 (0,19 - 15,81)	0,07	0,015
	nicht erhalten	6 (2,33 - 9,67)	(HR: 1,78)		20 (14,14 - 25,86)		
Biotherapie							
	erhalten	5 (0,46 - 11,54)	0,277	0,544	12 (0 - 29,72)	0,773	0,951
	nicht erhalten	6 (3,62 - 6,38)			16 (9,98 - 22,02)		

Übersicht 2: Zusammenfassung der univariaten Analyse der verschiedenen Subgruppen (Teil 2)

Subgruppe	progressionsfreies Überleben (PFS) Median (95%-KI) (Monate)	Log Rank (p) (Hazard Ratio; HR)	Breslow (p)	Gesamtüberleben (OS) Median (95%-KI) (Monate)	Log Rank (p) (Hazard Ratio; HR)	Breslow (p)
Proliferationsindex: Ki-67 - Index (%)						
G1	10 (0 - 25,03)	0,22	0,571	- (-)	0,567	0,875
G2	4 (2,91 - 5,09)			21 (8,58 - 33,42)		
G2	4 (2,91 - 5,09)	0,398	0,562	21 (8,58 - 33,42)	0,026	0,064
G3	4 (0 - 8,16)			7 (4,66 - 9,34)	(HR: 3,23)	
G1	10 (0 - 25,03)	0,126	0,249	- (-)	0,338	0,643
G3	4 (0 - 8,16)			7 (4,66 - 9,34)		
Metastasierung - Skelett						
positiv	4 (1,16 - 6,84)	0,022	0,064	21 (8,37 - 33,64)	0,088	0,132
negativ	7 (4,85 - 9,15)	(HR: 1,95)		12 (1,80 - 22,20)		
Metastasierung - Lymphknoten						
positiv	16 (7,06 - 24,94)	0,757	0,777	5 (3,07 - 6,93)	0,546	0,433
negativ	12 (0 - 28,81)			6 (4,11 - 7,89)		
PRRT (Nuklid)						
⁹⁰ Y	2 (-)	0,978	0,891	8 (-)	0,498	0,945
¹⁷⁷ Lu	6 (3,35 - 8,65)			18 (0 - 38,44)		
⁹⁰ Y	2 (-)	0,798	0,969	8 (-)	0,696	0,971
⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	4 (2,44 - 5,56)			13 (5,48 - 20,52)		
¹⁷⁷ Lu	6 (3,35 - 8,65)	0,593	0,479	18 (0 - 38,44)	0,447	0,512
⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	4 (2,44 - 5,56)			13 (5,47 - 20,52)		
kumulative Gesamtkativität (GBq)						
< 20	4 (1,87 - 6,13)	0,752	0,572	8 (6,31 - 9,69)	0,042	0,07
≥ 20	5 (3,51 - 6,49)			21 (9,98 - 32,02)	(HR: 0,51)	
TACE (Zyklen)						
≤ 3	4 (3,05 - 4,96)	0,073	0,009	13 (1,73 - 24,27)	0,433	0,104
> 3	8 (2,50 - 13,50)			18 (3,33 - 32,67)		
Primärtherapie						
TACE	6 (0 - 18,39)	0,033	0,151	41 (0 - 83,5)	0,062	0,05
PRRT	5 (2,9 - 7,1)	(HR: 0,45)		13 (7,5 - 18,5)		

6. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, dass progressionsfreie Überleben und Langzeitüberleben der Kombinationstherapie aus Peptid-Radiorezeptorthherapie und transarterieller Chemoembolisation der an hepatisch metastasierten NEN mit hoher funktioneller Aktivität oder symptomatischer Tumorlast erkrankten und an der Zentralklinik Bad Berka (zertifiziertes Exzellenzzentrum für Neuroendokrine Tumore) behandelten Patienten zu erfassen und zu bewerten.

50 Patienten mit einer neuroendokrinen Tumorerkrankung im Stadium IV konnten detektiert werden. Diese hatten eine duale Therapie aus PRRT und TACE erhalten. Die Interventionen aus PRRT und der Beginn der TACE sollten engmaschig erfolgen und maximal sechs Monate auseinander liegen. Neben der Progressions- und Überlebensbeurteilung wurden das Ansprechen der Tumore unter der Therapie und die auftretenden Nebenwirkungen erfasst. Ausgewählte klinische Merkmale wie den Karnofsky-Index, das Tumorgrading, die Fernmetastasierung und andere Interventionsmerkmale wie beispielsweise die Höhe der verabreichten Strahlendosis unter den verschiedenen Nukliden, wurden auf Überlebensvorteile untersucht.

6.1 Grenzen und Rückschlüsse der Untersuchung

Bedingt durch die definierten Einschlusskriterien und der Seltenheit der neuroendokrinen Tumorerkrankungen ergab sich eine untersuchte Kollektivgröße mit 50 Patienten. Die geringe Größe und die retrospektive Beobachtung waren gleichzeitig die limitierenden Einflussfaktoren hinsichtlich der Validität der Ergebnisse und deren statistischen Auswertung und Aussagekraft. Die Unterscheidungen einzelner Subgruppen, wie die Einteilung nach dem Grading und der verwendeten Nuklide in der PRRT, waren somit für statistische Analysen teilweise nicht möglich oder nur bedingt aussagekräftig. Eine Selektion des Krankenguts wurde für diese Untersuchung nicht vorgenommen. Die einzige Voraussetzung für einen Einschluss in die Untersuchung war ein Krankheitsstadium IV mit gesicherter hepatischer

Metastasierung unter Therapie. Eine weitere Patientenselektion erfolgte nicht, so dass der Selektionsbias so gering wie möglich gehalten werden konnte.

Durch die heterogenen Eigenschaften der NEN wäre eine Selektion in die verschiedenen neuroendokrinen Entitäten von Vorteil gewesen. Aber bedingt durch das seltene Vorkommen wurden die NEN in ihrer Gesamtheit betrachtet. Dadurch ergab sich auch das Ziel dieser Arbeit eine erste allgemeine Analyse darzustellen. Dafür wurden die NEN in den durchgeführten Untersuchungen im Gesamtkontext betrachtet.

Nach intensiver Literaturrecherche erwies sich die Beurteilung der kombinierten Therapieanwendung in dieser Doktorarbeit als erste beschriebene Erfahrung. Dadurch war der Vergleich der Ergebnisse mit anderen in der Literatur dargestellten Untersuchungen nur bedingt möglich. Es musste eine Betrachtung anderer Quellen entweder mit der PRRT oder der TACE je als Einzeltherapie erfolgen. Die geringe Inzidenz und Prävalenz der Tumore, der seit wenigen Jahren erst einsetzbaren Therapiealternativen und die verschiedenen zur Verfügung stehenden Nuklide mit deren unterschiedlichen SMS-Analoga erschwerten objektive und valide Vergleiche mit anderen Studien. Unterschiedlich verwendete SMS-Analoga in der Peptidrezeptor-vermittelten Radionuklidtherapie wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Im Rahmen des langen Beobachtungszeitraums der Patienten bei gleichzeitiger Weiterentwicklung der zur Verfügung stehenden SMS-Analoga wurden diese in den einzelnen Therapiesitzungen bei evidenzbasierter Behandlung jeweils angepasst. Dies bedingte eine Vielfalt der SMS-Analoga in der PRRT und in deren Verwendung. Anwendung fanden in Bad Berka die SMS-Analoga DOTATOC und DOTATATE.

Der unterschiedliche Therapiebeginn der Interventionen nach der Erstdiagnose der neuroendokrinen Erkrankungen stellte einen möglichen Behandlungsbias der Untersuchung dar. Individuelle Krankenvorgeschichten mit unterschiedlichen Therapienanwendungen in den Verläufen führten zu einer ungleichen Struktur des Patientenkollektivs. Dies erschwerte weiterhin einen objektiven Vergleich. Teilweise waren Vorbehandlungen an anderen Kliniken

durchgeführt worden und konnten möglicherweise zu Datenverlusten geführt haben.

Eine Stärke dieser Untersuchung ist der überwiegende Anteil metastasierter pankreatischer NEN. Die Untersuchungsergebnisse könnten aufgrund der momentan nicht zufriedenstellenden Therapiemöglichkeiten als Basis für weitere Erkenntnisse im Umgang mit der Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium genutzt werden.

Die Methode der retrospektiven Analyse, welche in dieser Arbeit angewendet wurde, kann als Bias, der die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt, angesehen werden. Fehlerhafte und unvollständige Dokumentationen der Patientendaten im Therapieverlauf und Übertragungsfehler in den Auswertungstabellen könnten trotz hoher Sorgfalt Ergebnisse verfälscht haben. Um diesen Fehler so gering wie möglich zu halten, wurde ein doppelter Datenabgleich vorgenommen.

Die Datenerfassung, die Dokumentation und die Zusammenstellung in den Microsoft-Excel®-Tabellen waren für alle Tumorentitäten kongruent erfolgt, um eine einheitliche Datenübersicht und eine bessere Transformation der Daten in das Statistikprogramm gewährleisten zu können. Das Ergebnis war eine interdisziplinäre Datenbank über NEN im Stadium IV die eine Subgruppenbildung ermöglichte und die sich an aktuellen Diskussionen und Fragestellungen orientierte. Fehlende und nicht einheitlich geführte Tumorklassifikationssysteme sowie Vorbehandlungen an peripheren Krankenhäusern erschwerten die Erstellung einer aussagekräftigen Datenbank. Fehlende Daten konnten nur teilweise berücksichtigt werden, was zu einer möglichen fehlerhaften Datenerhebung und Datenanalyse geführt haben könnte. Diese erhöhte die Gefahr falscher Ergebnisse und Interpretationen.

Für eine Bestätigung der beobachteten Ergebnisse und den Nutzen der Kombinationstherapie für Patienten mit neuroendokriner Tumorerkrankung im Endstadium sind weitere prospektive und multizentrische Studien mit möglichst großen Fallzahlen und damit verbundenen repräsentativen Ergebnissen zu fordern. Gleichzeitig sollten die Ergebnisse dieser kombinierten Interventionen

bei neuroendokriner Tumorerkrankung als Anreiz für weitere Untersuchungen dienen.

6.2 Überleben

Sowohl die PRRT als auch die TACE sind derzeit in spezialisierten Zentren angewandte Therapieoptionen für die Behandlung von inoperablen und metastasierten NEN. Im fortgeschrittenen Tumorstadium kann die Doppeltherapie nach interdisziplinärer Übereinstimmung für einzelne Patienten mit einem positiven Tumoransprechen und einem verlängerten Überleben einhergehen.

Die Auswertung der 50 untersuchten Patienten in dieser Arbeit zeigte, dass die Progression verzögert und das Überleben mit Hilfe der hier dargestellten Therapiemethoden verlängert werden konnte. Besonders die Lokalisation des Primarius hatte dabei einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben. Multiple Metastasierungswege und die lebergerichtete TACE zeigten sich bedeutsam im Progress der Tumorerkrankungen. Ein hoher Karnofsky-Index, das proliferationsabhängige Gradingstadium und die kumulativ verabreichte Gesamtaktivität könnten zudem einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Überraschender Weise ging eine vorherige Chemotherapie mit einem schnelleren Progress der Erkrankung und mit einem verkürzten Gesamtüberleben einher. Die Anwendung der einzeln oder kombiniert eingesetzten spezifischen Nuklide in der PRRT zeigte hinsichtlich dem PFS und dem OS keine signifikanten Unterschiede. Auch das Geschlecht, das Alter, eine vorangegangene Tumorresektion oder eine erhaltene Biotherapie hatten keinen Einfluss auf die Progression und das Gesamtüberleben.

Insgesamt war die Auswertung der Ergebnisse für das Überleben, das Tumoransprechen unter der Therapiekombination und die Nebenwirkungen der Therapie mit anderen wissenschaftlichen Studien nicht direkt möglich. Nach bereits erwähnter intensiver Literaturrecherche sind die beschriebenen Ergebnisse in dieser Arbeit die ersten Daten für eine kombinierte Therapie aus PRRT und TACE überhaupt. Weiter unterschieden sich Einzelstudien in ihrer

Nuklidverwendung unter der PRRT, den verabreichten Gesamtdosen, den Patientencharakteristika, dem Tumorstatus und den morphologischen Kriterien der verschiedenen Klassifikationssysteme. Aus diesem Grund wurde im Folgenden der Vergleich mit repräsentativen Publikationen herangezogen, deren Erfahrungen entweder auf der PRRT oder der TACE als Monointervention beruhten.

6.3 Überleben unter der PRRT und TACE

Die Interventionsmöglichkeiten der Radionuklidtherapie und TACE in der Behandlung von NEN hatten das Ziel der Erkrankungsstabilisierung, der Remission sowie der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität. Studienberichte, die das Überleben und deren Tumoransprechraten nach bereits stattgehabter PRRT beschrieben hatten, etablierten sich stetig in den letzten Jahren (Forrer et al 2005, Frilling et al. 2006, Kwekkeboom et al. 2008, Bushnell et al. 2010, Bodei et al. 2011, Imhof et al. 2011, Villard et al. 2012, Campana et al. 2013, Sabet et al. 2014). Unterschiede bestanden lediglich hinsichtlich der Nuklid- und SMS-Analoga-Verwendung unter der PRRT sowie in den einzelnen Patientenkollektiven. Je nach Studie konnten Patientengruppen zwischen 20 und 1109 Personen untersucht werden [55,69]. Das mediane OS betrug, orientierend am verwendeten Nuklid zwischen 16,3 und 73 Monate in der Therapie mit ^{90}Y [33,69]. Unter der Verwendung von ^{177}Lu war das mediane OS 46 Monate und bei einer kombinierten Anwendung von ^{90}Y und ^{177}Lu bis zu 66 Monate [85,171]. Die progressionsfreie Zeit der Tumorerkrankung nach PRRT war 13 Monate [145].

Die Ansprechraten der Tumore orientierten sich an der Größe der Tumoraläsionen sowie an den jeweiligen Nuklidverwendungen und dem vorhandenen Patientengut. Des Weiteren hatten sich verschiedene Klassifikationssysteme zur Beurteilung des Tumoransprechens unter Therapie wie das der World Health Organisation (WHO), der South West Oncology Group (SWOG) und die RECIST-Kriterien etabliert. Diese unterschiedlichen Systeme erschwerten zusätzlich den Vergleich bereits publizierter und neu erhobener Ergebnisse. In der Gesamtbetrachtung der in den letzten Jahren durchgeführten Studien unter der PRRT bei neuroendokriner Tumorerkrankung

wurden morphologisch komplette Remissionen zwischen 0 % und 3,4 %, partielle Remissionen zwischen 4,4 % und 34,1 %, stabile Krankheitsverläufe zwischen 5,2 % und 50,7 % sowie eine Krankheitsprogression zwischen 12,5 % und 29,6 % beschrieben (Tabelle 23).

Tabelle 23: Publiizierte Studien der PRRT der letzten Jahre bei hepatisch metastasierter NEN

Autor	Tumorausprechraten (%)				PRRT (Nuklid)	OS (Median in Monaten)	Kohortengröße		hepatisch metastasiert (Anteil von n)
	CR	PR	SD	PD			n		
Eziddin et al. (2014)	0	57,4	27,9	14,7	¹⁷⁷ Lu	53	68		65
Seregni et al. (2014)	7,7	34,6	42,3	15,4	⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	PFS: 25	26		24
Sabet et al. (2014)	3	18,2	42,4	33,3	¹⁷⁷ Lu	PFS: 13	44		30
Campana et al. (2013)	0	27,5	50,7	23,2	⁹⁰ Y oder ¹⁷⁷ Lu	-	69		-
Villard et al. (2012)	3,4 2,2	16 20,9	15,1 23,9	- -	⁹⁰ Y ⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	48,2 67	237 249		209
Imhof et al. (2011)	0,6	34,1	5,2	-	⁹⁰ Y	nach CR 73 nach PD 43,2	1109		912
Bodei et al. (2011)	5	4,9	27,5	17,6	¹⁷⁷ Lu	-	51		41
Bushnell et al. (2010)	0	4,4	70	12,5	⁹⁰ Y	26,9	90		65
Kwekkeboom et al. (2008)	2	28	35	20	¹⁷⁷ Lu	46	504		276
Valkema et al. (2006)	0	9	50	29	⁹⁰ Y	36,7	58		52
Frilling et al. (2006)	0	25	55	20	⁹⁰ Y + ¹⁷⁷ Lu	-	20		20
Forrer et al. (2005)	0	7,4	44,4	29,6	¹⁷⁷ Lu	-	27		27
	Median: 47,1								

Veröffentlichungen über die TACE mit Überlebensdaten und Tumoransprechraten hepatisch metastasierter NEN nach Therapie wurden im letzten Jahrzehnt vermehrt publiziert (Touzios et al. 2005, Bloomston et al. 2007, Christante et al. 2008, Pitt et al. 2008, Vogl et al. 2009, Dong et al. 2011, Gaur et al. 2011, Maire et al. 2012, Arrese et al. 2013). Die Kohortengröße variierte zwischen 18 und 192 Patienten [11,58]. Das mediane Überleben ab dem ersten Zyklus der TACE wurde zwischen 25,5 und 42,8 Monaten in der Literatur beschrieben und das 1-Jahres-Überleben zwischen 70 % und 100 % [119,173].

Das Ansprechen der Tumore nach TACE hatte sich auch in diesen Studien durch die verschiedenen etablierten Klassifikationssysteme, wie das der WHO, der European Association for the Study of the Liver (EASL) oder nach den RECIST-Kriterien, nur bedingt vergleichen lassen. Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre zeigten ein unterschiedliches morphologisches Tumoransprechen. Eine komplette Remission war bei 0 % bis 58 %, eine partielle Remission bei 11,1 % bis 62 %, eine stabile Krankheitsentwicklung bei 12 % bis 84,2 % und eine Progression bei 0 % bis 38,9 % der Untersuchten erhoben worden (Tabelle 24). Die 30-Tage-Sterblichkeit unter Therapie lag bei 1,4 % und war damit gering [144].

Tabelle 24: Publizierte Studien der TACE der letzten Jahre bei hepatisch metastasierter NEN

Autor	Tumoransprechraten (%)					OS (Median in Monaten)	1-Jahres-Überlebensrate (%)	Kohortengröße n	
	CR	PR	SD	PD					
Arrese et al. (2013)	1	14	63	23		30	-		192
Maire et al. (2012)	0	30	30	5		PFS: 19,2	91,6		26
Dong et al. (2011)	0	62	24	14		39	-		123
Gaur et al. (2011)	0	15,8	84,2	0		-	-		18
Vogl et al. (2009)	0	11,1	50	38,9		32,9	94,4		18 (Mitomycin C + TAE)
	0	23,33	53,34	23,33		42,8	100		30 (Mitomycin C + Gemcitabine + TAE)
Christante et al. (2008)	58	-	22	14		39	79		77
Pitt et al. (2008)	-	-	-	-		25,5	69		49
Ruutinen et al. (2007)	-	-	-	-		44	86		44
Bloomston et al. (2007)	-	-	12	6		33,3	-		122
Touzios et al. (2005)	-	-	-	-		50	-		18
Median : 39									

Die Zielstellung und die Wirksamkeit der kombinierten Therapieanwendungen mit der Verlängerung des Überlebens und einer damit möglichen und adäquat erhaltenen Lebensqualität zeigte anhand der Kaplan-Meier-Kurven ein medianes Gesamtüberleben von 75 Monaten ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und 16 Monaten ab dem Interventionsbeginn. Die 30-Tage-Sterblichkeit betrug 6 % und war gering höher als die in der Literatur beschriebene Sterblichkeit unter der TACE als Einzeltherapie. Mögliche Ursachen könnten ein unterschiedlich fortgeschrittener Leberbefall als limitierender Faktor sowie ein später Interventionsbeginn bei eingeschränktem Therapiezugang sein.

Sechs Monate nach Therapiebeginn lebten noch 40 und nach einem Jahr weiterhin 28 der 50 untersuchten Patienten. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben war 56 % und geringer als das Überleben unter der Einzeltherapie der TACE, welches in wissenschaftlichen Veröffentlichungen zwischen 69 % und 100 % angegeben wurde [119,173]. Das 5-Jahres-Überleben ist laut derzeitiger Studienlage für die TACE zwischen 11,1 % und 50 % und kann als intravaskulär durchgeführte lokoregionale TACE eine effektive Therapie für hepatisch metastasierte und inoperable neuroendokrine Tumorerkrankungen darstellen. Eine niedrige Tumorlast, eine gute Tumordifferenzierung und das Fehlen extrahepatischer Krankheiten sind zudem positive Prädiktoren für das Ansprechen der Therapie [56].

In der Beobachtung der Zentralklinik Bad Berka profitierten diejenigen Patienten von einer verzögerten Progression der Erkrankung, die mehr als 3 Zyklen der TACE erhielten ($p = 0,009$). Eine Krankheitsprogression war bei mehr als 3 Zyklen erhaltener TACE mit 8 Monaten signifikant später aufgetreten als bei Patienten mit weniger Interventionszyklen. Die alleinige lokalablativ Chemoembolisation konnte, unabhängig von der Schwere des Leberbefalls, die Krankheitsprogression bis zu 16,1 Monate in einer anderen Studie verzögern [56]. Dies kann den generellen Nutzen der Kombinationstherapie infrage stellen. Jedoch war der entscheidende und limitierende Faktor die Schwere der hepatischen Tumorlast, die in der Untersuchung von Frilling et al. und am Patientenkollektiv in Bad Berka nicht bestimmt wurde [55]. Daraus ergibt sich ein Handlungsbedarf in

weiterführenden Studien. Kamat et al. berichteten über ein PFS bis 9,2 Monate und OS bis 17,9 Monate nach erfolgreicher TACE-Intervention bei einer hohen Leberfilialisierung von mehr als 75 % [71]. Sie zeigten ein vergleichbares langes Gesamtüberleben wie in der hier vorgestellten Beobachtung, in der ebenfalls ein hoher Leberbefall vorlag. Der Nutzen eines dualen Therapieansatzes sollte aber weiterhin im Konsens und im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards individuell und am Patienten orientierend, entschieden werden.

Neben dem lokal lebergerichteten Therapieansatz durch die TACE stellte die Kombinationstherapie auch die systemische Tumorbekämpfung durch die PRRT sicher. Der frühzeitige Beginn der PRRT war dabei prognoseentscheidend. Er konnte bei anfänglich niedriger Tumorbeltung bessere Therapieergebnisse erzielen als ein später Einsatz der PRRT [83]. Aktuelle Publikationen berichteten über ein unterschiedliches Tumorsprechen und unterschiedliche Erfahrungen im Überleben nach erfolgreicher PRRT. Gegenwärtige Publikationen werden nachfolgend kurz dargestellt.

Villard et al. publizierten 2012 die Therapieergebnisse von 237 behandelten Patienten mit ^{90}Y und 249 behandelten Patienten mit ^{90}Y und ^{177}Lu . Die ausschließlich mit ^{90}Y intervenierten Patienten hatten im Median vier Zyklen mit einer kumulativen Gesamtaktivität von 18,7 GBq erhalten. In der Therapie mit ^{90}Y und ^{177}Lu waren im Median vier Behandlungssitzungen durchgeführt worden. Die kumulative Gesamtaktivität betrug für ^{90}Y 12,4 GBq und für ^{177}Lu 13,8 GBq und zeigte ein signifikant längeres Überleben mit 66,1 Monaten in der kombinierten Nuklidanwendung als mit 47,5 Monaten in der alleinigen Therapie mit ^{90}Y . Das Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose war mit 123,6 Monaten in der Kombination beider Nuklide ebenfalls länger als mit 82,6 Monaten in der ^{90}Y -Monotherapie [171]. Kunikowska et al. hatten 2011 ähnliche Ergebnisse unter der doppelten Nuklidanwendung der PRRT erheben können [82].

Campana et al. berichteten 2013 über 49 behandelte Patienten mit ^{90}Y und 20 behandelte Patienten mit ^{177}Lu . 45 der 69 Patienten hatten ihren Primarius im Pankreas. Alle Patienten erhielten im Median 4 Therapiezyklen mit einer

kumulativ verabreichten Gesamtaktivität von 10,3 GBq unter der ^{90}Y -Therapie und 25,2 GBq unter der ^{177}Lu -Therapie. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 28 Monate und zeigte einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Für das Tumorstadium 3 stellte sich eine Progression nach 44 Monaten dar und für das Tumorstadium 4 nach 23 Monaten. Zugleich stieg im Stadium 4 wider Erwarten mit vorangegangener TACE das Risiko für eine Krankheitsprogression unter der PRRT [35].

Einen Überlebensvorteil für die kombinierte Anwendung der Nuklide ^{90}Y und ^{177}Lu gegenüber der Einzeltherapie mit nur einem Nuklid, wie es unter anderem Villard et al. 2012 und Kunikowska et al. 2011 darstellen konnten, zeigte sich im untersuchten Kollektiv nicht. Die Ergebnisse führten zu keinem signifikanten Vorteil für eine Interventionsgruppe. Ursächlich könnte der weit fortgeschrittene Tumorbefall der Population sein, da die Tumorlast einen signifikanten Prädiktor für das krankheitsspezifische Überleben darstellte [69]. Bedeutenden Einfluss könnten die verschiedenen Reihenfolgen der Nuklide in den Therapiesitzungen mit unterschiedlichen Überlebensraten haben. Der Algorithmus der Interventionen unterlag derzeit noch keinen einheitlichen Standards, so dass eine bestimmte sequentielle Nuklidverwendung auch in unterschiedlich kombinierter Darreichung zu einem Überlebensvorteil für ausgewählte Patientensubgruppen führen könnte. Dies gilt es noch zu beweisen.

Eine Negativkorrelation im Überleben mit der TACE als führende Therapieintervention zeigte sich in dieser Untersuchung nicht ($p = 0,062$). Es konnte aber eine deutliche mediane Verlängerung des Überlebens mit vorangegangener TACE unter der Therapiekombination erhoben werden. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant, zeigte aber eine positive Tendenz mit lebensverlängernder Wirkung der Therapie. Das mediane Gesamtüberleben war mit 41 Monaten deutlich länger als 13 Monate unter primärer Radiorezeptorthherapie. Die Progression konnte signifikant verzögert werden und widersprach den Ergebnissen von Campana et al. von 2013 ($p = 0,033$). Bei primär erhaltener TACE war das Risiko für eine Krankheitsprogression um 55 % geringer als bei Patienten mit einer PRRT als führende Therapieintervention (HR: 0,45). So könnte davon ausgegangen werden, dass

durch die gewünschte Metastasenauslöschung nach erfolgreicher TACE eine positive Wirkung hinsichtlich der Erkrankung erzielt werden könnte. Die TACE stellte nach den hier erhobenen Ergebnissen keine Kontraindikation vor einer elektiven PRRT dar wie von Campana et al. berichtet.

Ezziddin et al. publizierten 2014 das Überleben von 68 Patienten nach PRRT mit ^{177}Lu . Insgesamt erhielten die Patienten 232 PRRT-Zyklen mit einer medianen Aktivität von 8,0 GBq pro Zyklus. Das OS wurde mit 53 Monaten und das PFS mit 34 Monaten beschrieben. Wobei im Tumorstadium G1 das mediane PFS 41 Monate betrug und im Stadium G2 deutlich auf 28 Monate gesunken war [48]. Eine ähnliche Beobachtung konnte in der Patientenkohorte der Zentralklinik Bad Berka im Tumorstadium G2 und G3 beobachtet werden. Es zeigte sich ein signifikant kürzeres Überleben für NEN im höheren Tumorstadium G3 mit einem erhöhtem Risiko von 223 % (HR: 3,23; $p = 0,026$). Neben der geringeren Differenzierung der Tumore könnte auch die vermehrte Tumorlast ursächlich für eine damit verbundene schwächere Wirksamkeit der PRRT sein [85]. Weiter könnte der geringe Anteil der G3-Tumore dieser Untersuchung die Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben in seiner Aussagekraft mindern.

Sabet et al. beschrieben 2014 die Erfahrungen nach abgeschlossener erster PRRT mit insgesamt 4 Zyklen und anschließender zweiten PRRT mit ^{177}Lu . Nach durchschnittlich zwei weiteren erhaltenen Zyklen PRRT mit ^{177}Lu und einer mittleren kumulativ verabreichten Gesamtaktivität von 44,3 GBq betrug das mediane PFS 13 Monate. Gleichzeitig zeigte diese Studie, dass der Progress einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung sowie eine schlechte Überlebensprognose keine Kontraindikationen für eine erneute PRRT darstellten [145].

Die mediane Überlebenserwartung der palliativ gerichteten Kombinationstherapie aus PRRT und TACE war in dieser Arbeit 16 Monate. Dabei wurden im Median kumulative Gesamtdosen von 7,9 GBq in der Therapie mit ^{90}Y und 20,2 GBq in der Therapie mit ^{177}Lu verabreicht und 21,9 GBq in der therapeutischen Verwendung beider Nuklide. Ein verlängertes Überleben konnte an Patienten mit steigender kumulativ verabreichter Gesamtdosis beobachtet werden ($p = 0,042$). Gleichzeitig war die

Wahrscheinlichkeit für ein vermindertes Gesamtüberleben unter der kombinierten Therapie für diejenigen Patienten, welche eine Gesamtdosis von mehr als 20 GBq erfahren hatten um 51 % geringer als in der Vergleichsgruppe mit weniger als 20 GBq Gesamtbestrahlung (HR: 0,49). Da vermehrte Interventionen mit einer höheren Tumormasse und einem voranschreiten der Erkrankung einher gehen, könnte der Nutzen der tumorgerichteten Therapie vor allem diesen Patientengruppen helfen und den Progress verzögern.

Ein signifikanter Unterschied in der kombinierten Nuklidanwendung von ^{177}Lu und ^{90}Y konnte nicht erhoben werden. Das PFS und OS zeigte sich ohne bedeutenden Unterschied und war nicht therapieentscheidend. Die gewonnenen Ergebnisse in der durchgeführten Untersuchung bestätigten die Vermutung von Villard et al. nicht, dass der kombinierte Nuklideinsatz von ^{90}Y und ^{177}Lu bei hepatischer Filialisierung eine synergetisch-therapeutische Wirkung erzielen könnte [171]. Von dem destruierenden Effekt in der kombinierten Nuklidverwendung, welcher von de Jong et al. 2005 beschrieben wurde, konnte unser Patientenklientel, wenn überhaupt, nur bedingt profitieren [43].

In der parallel durchgeführten TACE erhielten die Männer im Median 2 und die Frauen 3 Zyklen im Mittel alle 55 Tage. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsprotokolle zeigte die Therapiekombination geringere Überlebens- und Progressionszeiten, als es die Erfahrungen in den Einzeltherapien bisher ergaben (Tabelle 23 und 24). Das OS war mit 16 Monaten deutlich kürzer als das mediane OS gegenwärtiger Publikationen mit 47,1 Monaten unter der PRRT und 39 Monaten unter der TACE. Weiter war das Auftreten einer Krankheitsprogression nach 5 Monaten deutlich früher als nach 13 Monaten unter der PRRT und 19 Monaten unter der TACE [93,145]. Der Vergleich der Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen erweckte den Eindruck, dass die Kombinationstherapie für die untersuchte Kohorte keinen Überlebensvorteil aufzeigte. Unterschiedliche Patientenkollektive mit verschieden fortgeschrittenem Leberbefall, heterogenen Behandlungskonzepten und heterogenen vorangegangenen Behandlungen erschwerten, wie bereits erwähnt, einen objektiven Vergleich. Das Krankheitsstadium 4 mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 53,2 Jahren ging meist einher mit multiplen Nebenerkrankungen und einem

schlechten Allgemeinzustand der Patienten. Diese Tatsache könnte sich neben dem gehäuften Auftreten von Nebenwirkungen auch auf das Überleben auswirken. Des Weiteren sind unterschiedliche Tumorgrößen und Tumorlokalisationen mit unterschiedlich vorangeschrittener Lebermetastasierung Einflussfaktoren, die ein eingeschränktes Überleben bedingen könnten [29].

In der individuellen Einzelbetrachtung der Patienten könnte die duale Therapie eine Alternative in der Behandlung neuroendokriner Tumorerkrankung darstellen. 17 Patienten (34 %) zeigten ein Überleben ≥ 20 Monaten und 7 Patienten (14 %) der untersuchten Kohorte hatten ein Überleben ≥ 30 Monaten unter der Therapie ab dem Beobachtungsbeginn. Zudem war das PFS 30 Monate und zeigte ähnliche Ergebnisse, die mit den Daten anderer Untersuchungen vergleichbar waren. Im Einzelfall konnte die Krankheitsprogression einer neuroendokrinen Erkrankung des Pankreas bei einem Patient um 52 Monate unter der vorgestellten Therapiekombination verzögert werden. Ein Patient hatte unter der Progression seiner Erkrankung die erste TACE erhalten und war sieben Tage postinterventionell verstorben. Dieser kurze Beobachtungszeitraum könnte einen statistischen Einflussfaktor darstellen und das Ergebnis des Gesamtüberlebens deutlich beeinflussen. Betrachtete man das Überleben ab dem Beginn des ersten Zyklus PRRT und unabhängig von der TACE war das mediane Gesamtüberleben 38 Monate und spiegelte die Erfahrungen anderer wissenschaftlicher Untersuchungen wieder. Das bestmögliche Tumorsprechen unter der Doppeltherapie bestätigte die Ergebnisse bereits publizierter Studien. Eine komplette Krankheitsremission zeigte sich nicht. Eine partielle Krankheitsremission hatten 28 % und eine stabile Krankheitsentwicklung 24 % der Patienten während der Interventionsbehandlungen erfahren. Ein nicht ansprechen mit durchgehender Progression der vorangeschritten neuroendokrinen Tumorerkrankung war bei 26 % des Patientenkollektivs zu beobachten. Damit spiegelt sich die Wirksamkeit der systemischen und lokoregionalen Therapie wieder und kann eine Progression bei einzelnen Patienten verzögern und eine temporäre Krankheitsstabilisierung mit teilweiser morphologischer Krankheitsverbesserung erzielen. Dieses Ergebnis zeigt gegenüber anderen

Publikationen der Einzelinterventionen ein besseres Ansprechen der Erkrankung auf die Therapien. Gleichzeitig konnten einige Arbeiten auch eine Überlegenheit der Einzelanwendungen zeigen.

Nach dem Beobachtungsende am 31.12.2014 waren weiterhin 10 Patienten (20 %) am Leben und führten die Therapie nach vierteljährigem Restaging und im interdisziplinären Konsens fort. Zusammenfassend sollte von einer Wirksamkeit der Therapie bei der hier vorgestellten Datenlage ausgegangen werden, da sich unter einer weiteren Beobachtung der noch lebenden Patienten das Gesamtüberleben statistisch positiv bezogen auf die bis jetzt gewonnen Daten auswirken würde.

6.2.2 Überleben in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter

Insgesamt wurden 37 Männer und 13 Frauen mit einem mittleren Alter von 53,2 Jahren in die untersuchte Kohorte eingeschlossen. Der Männeranteil war somit etwa dreimal so groß wie der Frauenanteil. Die Progressions- und Überlebensanalyse nach dem *Geschlecht* zeigte in dieser Untersuchung keinen Vorteil für eines der beiden Geschlechter. Andere Beobachtungen konnten ebenfalls keinen geschlechtsspezifischen Vorteil nach einer PRRT erheben und glichen dem hier dargestellten Ergebnissen [35, 82]. Einmal konnte bisher ein verlängertes Überleben für das weibliche Geschlecht mit neuroendokriner Tumorerkrankung durch Garcia-Carbonero et al. 2010 beobachtet werden [57].

Das *Erkrankungsalter* bei der Erstdiagnose hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben und bestätigte bereits veröffentlichte Studienergebnisse anderer Arbeiten zur PRRT [48, 88, 145, 151].

6.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Der *Karnofsky-Index* wurde zu Beginn der Beobachtung bei 46 Patienten (92 %) erhoben und dokumentiert. 64 % der Patienten und damit fast zwei Drittel hatten einen Index > 70 %, 28 % hatten einen Index ≤ 70 % und bei 8 % der Patienten wurde dieser zum Beobachtungsbeginn nicht erhoben oder dokumentiert. Die Grenze der Vergleichsgruppen wurde bei einem Karnofsky-

Index ≤ 70 % und > 70 % gewählt. Ein Index ≤ 70 % bedeutete eine gelegentliche oder dauernde krankenschwacherische Betreuung. Die Höhe des Index hatte im PFS keinen entscheidenden Einfluss. Jedoch ging ein höherer Karnofsky-Index nach erfolgter Kombinationstherapie mit einem längeren Gesamtüberleben einher ($p = 0,02$). Bereits 2008 konnte ein signifikant längerer Überlebensvorteil für Patienten mit einem Karnofsky-Index > 70 % nach abgeschlossener PRRT beschrieben werden [85]. Sabet et al. konnten diese Erkenntnis 2014 in ihrer Studie nicht bestätigen [145]. Ezziddin et al. hatten 2014 das Überleben nach abgeschlossener PRRT hinsichtlich des „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG)-Index beschrieben. Der ECOG-Index von 0 bis 1 entsprach einem Karnofsky-Index von 70% bis 100 %. Ein Wert größer 1 war einem Karnofsky-Index von 0% bis 60% gleich zu setzen. Auch in dieser Studie konnte kein Überlebensvorteil für eine Patientengruppe festgestellt werden [48]. Nachvollziehbar war aber, dass die Selbstständigkeit des Patienten und eine nur gering ausgeprägte symptombezogene Aktivitätseinschränkung mit einem verlängerten Überleben einhergehen könnte. Zudem war ein niedriger Karnofsky-Index und das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Komorbiditäten häufig in Zusammenhang und könnte einen limitierenden Faktor in der Progression und im Überleben bei neuroendokriner Tumorerkrankung darstellen.

6.2.4 Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Die häufigste *Tumorlokalisation* der Patientenkohorte war im Pankreas mit 78 % vorzufinden. Somit hatten mehr als dreiviertel der Untersuchten ihren Primarius in diesem Organ. Das Kolon (8 %), die Lungen (6 %) und das Jejunum und terminale Ileum (6 %) waren seltener Ausgangsort der Tumorerkrankung. Eine unbekannte Primärlokalisation hatte nur ein Patient (2 %). Die Vielfalt und das heterogene Auftreten der Primärlokalisationen erschwerten einen genauen Vergleich der epidemiologischen Daten. Das deutsche NET-Register beschrieb das Pankreas als den am häufigsten betroffenen Primärort. Andere Publikationen erhoben eine andere Häufigkeitsverteilung, wie den vornehmlichen Befall des Kolon und Rektum mit etwa 60 % der Fälle in Japan [70]. Die Analyse von 10.878 Karzinoiden in der

„Surveillance, Epidemiology and End Result“ (SEER)- Analyse zeigte mit 41,8 % den Dünndarm als häufigstes befallenes Primärorgan wie es bereits von Modlin et al. nach 13.715 bewerteten neuroendokrinen Tumorerkrankungen beschrieben wurde [97]. Neu geforderte Einteilungskriterien und aktualisierte Nomenklaturen der neuroendokrinen Tumorerkrankungen erschwerten valide Vergleiche. Folgend wurde die Untersuchung des Überlebensvorteils und der Progression zwischen pankreatischem und nicht-pankreatischem Tumorbefall beurteilt. Die Krankheitsprogression sowie das Überleben zeigten in dieser Untersuchung signifikante Unterschiede unter der kombinierten Therapie und in Abhängigkeit der Primärlokalisation. Patienten mit metastasierter neuroendokriner Tumorerkrankung im Pankreas hatten unter der Kombinationstherapie eine früher eintretende Progression der Erkrankung erfahren ($p = 0,02$) und ein kürzeres Gesamtüberleben ($p = 0,012$) als Patienten deren Primärtumor nicht im Pankreas war. Eine mögliche Erklärung für diese Erkenntnis war möglicherweise das Überwiegen der Pankreaserkrankungen in dieser Arbeit. Die lebenslimitierende Leberfilialisierung war bei jedem Patienten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden. Dadurch könnte die TACE als lokoregionales „Bridging“-Verfahren die Progression verzögert und damit das Gesamtüberleben verlängert haben. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und dem mehrheitlichen Pankreasbefall der untersuchten Patienten sollten weitere Studien mit größerer Fallzahl und einer ausgeglicheneren Verteilung der Primärtumore folgen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

6.2.5 Überleben in Abhängigkeit von der Resektion des Primärtumors

Die kurative Therapieform der Erkrankung ist weiterhin die operative *Resektion des Primärtumors* und nach Möglichkeit auch die Resektion der Metastasen [121]. 29 Patienten (58 %) hatten vor den Therapieinterventionen eine operative Resektion des Primarius erhalten. Der Nutzen einer Operation sollte die Ausbildung eines Lokalrezidivs sowie eine Fernmetastasierung im fortgeschrittenem Stadium möglichst verhindern.

In dieser Arbeit konnte möglicherweise durch das bereits vorangeschrittene Krankheitsstadium und der kleinen Subgruppe mit niedriger Patientenzahl kein

Überlebensvorteil nach operativer Resektion des Primärtumors in der Vortherapie festgestellt werden. Die Tendenz deutete jedoch auf ein mögliches verlängertes OS nach Resektion des Primärtumors mit bedeutender klinischer Relevanz hin. Die vollständige Entfernung des gesamten Tumorgewebes gilt als einzig kurativer Therapieansatz, der mit einem verlängerten Überleben assoziiert sein könnte [110]. Imhof et al. hatten 2011 bereits gezeigt, dass die Resektion des Primärtumors auch nach erfolgter Metastasierung mit einem Überlebensvorteil einhergehen konnte [69]. Diese Tatsache rechtfertigte die Indikation zur operativen Tumorentfernung bei gleichzeitig bestehender Leberfilialisierung im interdisziplinären Konsens.

6.2.6 Überleben in Abhängigkeit von vorangegangener Chemotherapie

25 Patienten (50 %) hatten eine *Chemotherapie* vor dem Beobachtungsbeginn erhalten. Das am häufigsten applizierte Chemoprotokoll war die Kombination aus 5-Fluoracil und Streptozotocin. Dieses erhielten 8 Patienten (16 %). Weitere 3 Patienten (6 %) wurden mit Doxorubicin und Streptozotocin behandelt. Die Tatsache, dass der Primärtumor in der hiesigen Untersuchung sich vorrangig in der Bauchspeicheldrüse befand, war ein maßgeblicher Einflussfaktor für die häufige Indikation der Chemotherapie und der angewendeten Chemotherapeutika. Der mTOR-Inhibitor Everolimus könnte als Therapieoption bei fortgeschrittenem metastasiertem neuroendokrinen Pankreastumor zum Einsatz kommen. 2 Patienten (4 %) hatten eine vorangehende Therapie mit dem mTOR-Inhibitor erhalten.

Eine Krankheitsprogression trat später ein ($p = 0,036$) und das Überleben war signifikant länger ($p = 0,015$), wenn die Patienten keine Chemotherapie vor der Interventionskombination erhielten. Das Risiko für eine vorzeitige Tumorprogression war um 78 % erhöht (HR: 1,78). Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang. Aufgrund der Untersuchungen in dieser Doktorarbeit sollte, wenn möglich, bei geplanter PRRT mit TACE Abstand von einer Chemotherapie bei neuroendokriner Tumorerkrankung mit Leberbefall genommen werden.

Bei vorangegangenen Studien mit einzeln untersuchter Therapieintervention konnte dieses Ergebnis nicht gezeigt werden. In diesen Analysen erhielten die

Patienten entweder eine PRRT oder TACE. Die Literatur beschrieb bisher ein längeres Gesamtüberleben nach Chemotherapie und anschließender PRRT [69]. Eine mögliche Ursache könnte die deutlich vorangeschrittene Tumorerkrankung und spätere Indikationsstellungen zur lokalablativen Therapie darstellen. Derzeit sind die Interventionen nur schwer zugänglich. Im medizinischen Alltag haben sich diese noch nicht flächendeckend etabliert. Bis weitere Untersuchungen repräsentative Ergebnisse aufzeigen könnten, wird die individuelle Indikationsstellung zur Chemotherapie bei inoperabler und schlechter neuroendokriner Tumordifferenzierung der Bauchspeicheldrüse vorerst weiterhin als Therapieoption anzusehen sein.

6.2.7 Überleben in Abhängigkeit von der Metastasierung

Neben der hepatischen *Metastasierung*, die im gesamten Patientenkollektiv vorhanden war, wurden gleichzeitige Lymphknotenmetastasen bei 35 Patienten (70 %) vorgefunden. Eine ossäre Metastasierung wurde bei 18 Patienten (36 %) morphologisch nachgewiesen. Eine multiple hepatische, lymphogene und ossäre Metastasierung war bei 15 Patienten (30 %) vorhanden.

Die gleichzeitige Präsenz von hepatischen und lymphogenen Metastasen hatte auf die Progression und das Gesamtüberleben unter der kombinierten Therapie keinen signifikanten Einfluss. Ezziddin et al. beschrieben 2014 das Überleben nach PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE bei NEN mit ossärer Metastasierung. Davon hatten 97,6 % der untersuchten Population gleichzeitig hepatische und 59,6 % lymphogene Absiedlungen. Die mediane progressionsfreie Zeit war 35 Monate und das mediane Gesamtüberleben beachtliche 51 Monate [48]. Damit war das Gesamtüberleben bedeutend länger als es unter der kombinierten Therapieform der Fall war. Eine mögliche Ursache für den deutlichen Unterschied der Überlebensergebnisse könnte der schon beschriebene unterschiedliche Progress und Leberbefall der Erkrankung sein. Zudem umfasste die Untersuchung von Ezziddin et al. lediglich 12 pankreatische von insgesamt 42 NEN, die allesamt als gut differenziert beurteilt wurden. Die Gemeinsamkeit der Ergebnisse von Ezziddin et al. und der hier vorgestellten Untersuchung war eine verzögerte Progression der

Erkrankungen bei der Abwesenheit von Knochenmetastasen ($p = 0,022$). Beim gleichzeitigem Vorliegen von Knochen- und Lebermetastasen war die Gefahr unter der kombinierten Therapie eine Krankheitsprogression zu erfahren um 95 % erhöht (HR: 1,95). Die Begründung liegt wohl im Krankheitsfortschritt bei gleichzeitig multipler Metastasierung und einer damit einhergehenden möglichen hohen Tumorlast mit bereits langer Krankheitsdauer.

6.2.8 Überleben in Abhängigkeit vom Tumorgrading

Das *Tumorgrading* durch den Proliferationsindex Ki-67 wurde bei 33 Patienten (66 %) zum Untersuchungsbeginn dokumentiert. 10 % der Patienten hatten einen Tumorgrad G1, 40 % einen Grad G2 und 16 % einen Grad G3. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Erkrankung und dem Gesamtüberleben zeigte sich für G2-Tumore gegenüber G3-Tumoren. Für G1-Tumore konnte kein Überlebensvorteil beobachtet werden, was an der geringen Fallzahl der Tumore im Stadium G1 lag.

Papotti et al. hatten 2002 den Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsstadium der Tumore und der SSTR-Dichte beschrieben. Ergebnis war ein stetiges Abnehmen der Rezeptordichte mit abnehmender Tumordifferenzierung [115]. Zamora et al. hatten 2009 gleiche Beobachtungen machen können [184]. Die Konsequenz des Ergebnisses war, dass der Angriffspunkt und die Effektivität der PRRT mit abnehmender Tumordifferenzierung der NEN sowie die Progression und das Gesamtüberleben sinken können.

Da nur bei 33 Patienten bekannte Gradingstadium und die ungleiche Gradingverteilung hatte eine valide Beurteilung der Ergebnisse nur bedingt zugelassen. Dies betraf vor allem Vergleiche für das Tumorstadium G1 in dem sich 5 Patienten befanden. Einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben konnte zwischen den Stadien G2 und G3 beobachtet werden ($p = 0,026$) und bestätigte bereits publizierte Arbeiten anderer Untersuchungen [48,145]. Es konnte eine Überlebensverlängerung mit Zunahme der Tumordifferenzierung erzielt werden. Das Gesamtüberleben war im Median mit 21 Monaten für G2-Tumore signifikant länger als 7 Monate für

G3-Tumore unter Therapie (HR: 3,23). Der Krankheitsprogress zeigte sich in allen drei Gradingstadien ohne signifikanten Unterschied.

6.3 Laborchemische Nebenwirkungen der PRRT und TACE

Die Lebensqualität sowie die Reduktion der krankheitsspezifischen Symptome mit möglicher Verlängerung des Gesamtüberlebens hängt mit der Kontrolle der Nephro-, Hämato- und Hepatotoxizität eng zusammen. Aus diesem Grund ist die Erhaltung der Lebensqualität unter der Durchführung der palliativen und interventionellen Therapie von zentraler Bedeutung und sollte durch induzierte Therapienebenwirkungen möglichst nicht beeinträchtigt werden. Gleichzeitig stellte dieser Aspekt auch eine bedeutende Fragestellung dieser Arbeit dar und erfasste die laborchemischen Veränderungen der lebergerichteten Interventionen bei gleichzeitiger Radionuklidtherapie. Eine Minderung der Lebensqualität (QoL, Quality of life) unter TACE wurde in der Vergangenheit bereits beschrieben [128]. Darüber hinaus sind neben der hepatotoxischen Eigenschaft der TACE eine Nephro- und Hämatoxizität der PRRT bekannt, so dass die postinterventionellen laborchemischen Veränderungen im stationären Verlauf engmaschig bestimmt und die maximalen Abweichungen von den Normwerten während des stationären Therapieverlaufs erhoben und dokumentiert wurden sind. Die PRRT wurde von den meisten Patienten gut toleriert, insbesondere bei paralleler Aminosäureninfusion. Die nephrotoxischen Eigenschaften könnten bei Erreichen der dosislimitierenden Nierengrenzwerte zur Einschränkung der Nierenfunktion mit gleichzeitiger Abnahme der Kreatinin-Clearance führen [60]. Beim Vorliegen bekannter Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie könnten die nephrotoxischen Therapienebenwirkung sogar begünstigt werden [28].

Häufiger treten hämatotoxische Nebenwirkungen unter der PRRT auf. Eine Abnahme der Knochenmarksreserve ist dabei besonders zu beobachten. Selten jedoch kommt es zu einer Hämatoxizität \geq Grad 3 und noch seltener treten myelodysplastische Syndrome oder akute Leukämien unter der Therapie auf [30]. Die höchste vom Knochenmark tolerierbare Aktivität pro Zyklus PRRT liegt bei circa 5,18 GBq bevor der toxische Bereich erreicht wird [27]. In dem hier vorgestellten Patientengut wurden Aktivitäten von 1,1 GBq bis 10 GBq pro Zyklus verabreicht und lagen deutlich über der Toxizitätsschwelle. Die Erholung und Normalisierung des Knochenmarks nach beendeter PRRT

konnte nach derzeitiger Studienlage im Mittel nach 11 Monaten wieder erzielt werden [48].

Eine relevante Nephro- und Hämatotoxizität unter der PRRT wurde mehrfach beschrieben [30,85]. Von Sabet et al. wurden 2014 nach der PRRT und einer mittleren kumulativen verabreichten Gesamtaktivität von 44,3 GBq unter der Verwendung von ^{177}Lu eine Hämatotoxizität \geq Grad 3 bei 7 (21,2 %) von insgesamt 33 Patienten beobachtet. Eine postinterventionelle Normalisierung der hämatologischen Werte trat innerhalb von 14 Tagen ein. Eine Leukozyto- und Thrombozytopenie \geq Grad 3 wurde bei jeweils 15,2 % und eine Hämoglobinämie \geq Grad 3 bei 6,1 % beobachtet. Die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate war mit zunehmender Zyklusanzahl unter der PRRT bei 15 Patienten (45,5 %) beobachtet wurden. Myelodysplastische Syndrome oder akute Leukämien traten nicht auf. Auch ein gehäuftes Erscheinen der hämatotoxischen Nebenwirkungen mit steigender kumulativer Aktivität konnte nicht erhoben werden [145].

Bodei et al. beschrieben bereits 2008 das möglicherweise kein Zusammenhang zwischen der Gesamtaktivität und dem Auftreten der hämatotoxischen Nebenwirkungen bestand. Aber die Gefahr eines progredienten Nierenverlustes insbesondere unter der Verwendung von ^{90}Y -DOTATOC war zu beobachten. Von 28 behandelten Patienten hatten 23 Patienten (82,1 %) eine Intervention mit ^{90}Y -DOTATOC erhalten. Bei 9 Patienten (39,1 %) konnte ein Anstieg des Serumkreatinins nachgewiesen werden. 7 Patienten (30,4 %) zeigten eine Erhöhung des Kreatinins Grad 1, 1 Patient (4,3 %) Grad 2 und 1 Patient (4,3 %) Grad 3. Auffällig war, dass der Verlust der Nierenfunktion fast ausschließlich bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus auftrat [28]. Die definierten Grenzbereiche der absorbierten Nierendosis unter der PRRT mit ^{90}Y -DOTATOC betragen für Patienten mit Risikofaktoren etwa 28 Gy und bei Abwesenheit von Risikofaktoren maximal 40 Gy und sollten Beachtung in der Therapieplanung finden, da dadurch die nephrotoxischen Nebenwirkungen gesenkt werden könnten [17]. Weiter war die Kontrolle der Nierengrenzwerte unter der PRRT unverzichtbar.

Villard et al. beobachteten 2012 von insgesamt 486 Patienten nach PRRT unter der Verwendung von ^{90}Y bei 6,3 % der Patienten eine Hämatotoxizität \geq Grad 3 und eine Nephrotoxizität \geq Grad 3 bei 27,9 % der Patienten. Ein Patient entwickelte unter der Therapie eine akute Leukämie und ein Patient verstarb an einem akuten Nierenversagen. In der kombinierten Anwendung von ^{90}Y und ^{177}Lu wurde eine Hämatotoxizität \geq Grad 3 bei 4,4 % und eine Nephrotoxizität \geq Grad 3 bei 32,3 % der intervenierten Patienten beobachtet [171].

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wies unter der gleichzeitigen Anwendung der PRRT und TACE einen Kreatininanstieg \geq Grad 3 bei 4 Patienten (8 %) auf und gleicht sich mit den bisherigen publizierten Ergebnissen. Die Tatsache der selten auftretenden Nierenfunktionseinschränkungen zeigte die Sicherheit der Interventionskombination und eine Alternative für metastasierte NEN. Dennoch sollten die dosislimitierenden Höchstwerte in der Therapie Beachtung finden, da sich vor allem unter dem Einsatz des Nuklids ^{90}Y irreversibel Kreatininerhöhungen manifestieren könnten [177]. Die nephrotoxischen Therapienebenwirkungen in der PRRT mit ^{90}Y wurden bisher kontrovers diskutiert und mit einer Reduktion der Kreatinin-Clearance von durchschnittlich zwischen 7 % und 15 % pro Jahr angegeben [17,176]. Valkema et al. diskutierten 2005 das nephrotoxische Vortherapien und Nebenerkrankungen als Risikofaktoren das postinterventionelle nephrotoxische Risiko steigern könnten [166].

Eine Knochenmarkdepression \geq Grad 3 konnte bei 18 Patienten (36 %) erhoben werden und trat unter den eingesetzten knochenmarkschonenden Aktivitäten meist nur gering und temporär auf. Eine Leukozyto- und Thrombozytopenie \geq Grad 3 wurde lediglich bei 8 (16 %) sowie 10 Patienten (20 %) beobachtet. Diese hatten sich in den Interventionspausen weitestgehend wieder stabilisiert, wie in der Literatur bereits mehrfach beobachtet [48]. Eine Hämoglobinämie \geq Grad 3 wurde bei 18 Patienten (36 %) festgestellt und war höher als bisher in der Einzelanwendung beschrieben. Ob die stattgehabten Therapien oder ein Voranschreiten der Tumorerkrankung im Rahmen einer malignen Anämie ursächlich dafür waren, konnte nicht beantwortet werden. Schwerwiegendere Therapienebenwirkungen wie das

Auftreten eines akuten Nierenversagen, eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten Leukämie konnte im gesamten Therapieverlauf nicht diagnostiziert werden und bekräftigte diese als seltene Therapiekomplicationen. Andere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Flushsymptomatik nach erfolgreicher PRRT wurden in anderen Studien häufig beobachtet, standen in dieser Arbeit aber nicht im Fokus [176].

Die TACE besitzt eine sehr gute Verträglichkeit und beeinflusst die Lebensqualität der Patienten nach der Intervention nur gering [185]. Nebenwirkungen wie das Postembolisationssyndrom treten häufig auf und werden bei mehr als der Hälfte der Patienten zwischen dem ersten und dritten postinterventionellen Tag beobachtet [32,50]. Gleichzeitig geht dieses Interventionsverfahren bei hepatischer Metastasenbehandlung mit einer Erhöhung der Transaminasen und der Cholestaseparameter (Bilirubin, γ -Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase) einher. Wasser et al. hatten 2005 einen Transaminasenanstieg \geq WHO Grad 2 ab der 16. Intervention und einen Anstieg der Cholestaseparameter \geq WHO Grad 1 ab der ersten Intervention beschrieben [179].

Ruutiainen et al. hatten 2007 ausführlich über die transarterielle (Chemo)-Embolisation und deren Nebenwirkungen von 44 Patienten mit hepatisch metastasierter NEN berichtet. Orientierend an den v3.0 CTCAE-Kriterien war eine Erhöhung der laborchemischen Werte \geq Grad 3 für die AST, ALT und das Bilirubin bei jeweils 1 Patienten (3,03 %) und für die alkalische Phosphatase bei 4 Patienten (12,12 %) beobachtet worden [144]. Maire et al. beschrieben 2012 Nebenwirkungen bei 23 (88,5 %) von 26 Patienten, von denen nicht näher definierte \geq Grad 3 Nebenwirkungen bei 5 Patienten (19,23 %) auftraten [93]. Einen generellen Anstieg der Transaminasen, der Laktatdehydrogenase und des Bilirubins sowie das Auftreten einer Leukozyto- und Thrombozytopenie nach stattgehabter TACE hatten Fiore et al. 2014 beobachtet. Eine Verschlechterung der Laborwerte zeigte sich bei allen 30 untersuchten Patienten (100 %), wobei laborchemische Veränderungen \geq Grad 3 nicht beobachtet wurden. Ein Transaminasen- und Bilirubinanstieg konnte laborchemisch rasch in den ersten 24 - 48 Stunden nach TACE dokumentiert

werden. Anschließend war eine spontane Reduktion der Laborwerte innerhalb weniger Stunden zu beobachten [50].

In dieser Untersuchung zeigte sich ein Transaminasenanstieg \geq Grad 3 für die AST bei 29 Patienten (58 %) und für die ALT bei 19 Patienten (38 %) unter der Therapie. Erhöhte Cholestasewerte \geq Grad 3 waren für die alkalische Phosphatase bei 15 Patienten (30 %) und für das Bilirubin bei 8 Patienten (16 %) nach abgeschlossenem TACE-Zyklus beobachtet worden. Insbesondere für die Transaminasen- und Cholestaseparameter waren teilweise deutliche Erhöhungen unter der Therapie zu erheben. Diese zeigten sich im Vergleich mit den beschriebenen laborchemischen Veränderungen von Ruutianinen et al. (2007) deutlich höher. Als mögliche Erklärung kann die von Wasser et al. (2005) beobachtete Laborwerterhöhungen mit zunehmender Anzahl der Interventionszyklen herangezogen werden. Des Weiteren könnten die laborchemischen Veränderungen im Zusammenhang mit der Schwere des Leberbefalls und des Interventionsausmaßes der Einzelzyklen stehen. Hämatologisch zeigte sich zur Vergleichsstudie von Fiore et al. eine Leukozyto- und Thrombozytopenie lediglich bei etwa einem Drittel des gesamten Patientenkollektivs unter der TACE mit begleitender PRRT. Insbesondere durch die PRRT könnte dieser Effekt weiter oder gerade deswegen verstärkt worden sein. Insgesamt unterstreicht dieses Ergebnis die Sicherheit der Therapiekombination.

In der Zusammenschau der laborchemischen Nebenwirkungen für die Leber, die Nieren und das Knochenmark besitzt die Kombinationstherapie aus PRRT und TACE in der Gesamtheit der Ergebnisse dieser Untersuchung an der Zentralklinik Bad Berka keine höheren Risiken als die alleinige PRRT oder TACE. Einzig ein niedriger Hämoglobinwert war vermehrt unter den kombinierten Therapieinterventionen zu erheben. Unter Beachtung der aktuellen Therapiestandards und den dosislimitierenden Grenzwerten der Einzelorgane könnte eine kombinierte Intervention aus PRRT und TACE anhand der hier erhobenen und vorgestellten Ergebnisse zu einer Verzögerung der Progression und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens unter der Erkrankung führen. Dabei könnten zur Erhaltung der Lebensqualität die geringfügig und zum Teil nur temporär zu beobachtenden laborchemischen

Veränderungen möglicherweise beitragen. Ferner könnte eine Stabilisierung der Erkrankung unter Therapie und stabile Laborwerte möglicherweise sogar zu einer Verbesserung der Lebensqualität im aktuellen Krankheitsstadium führen. Dies müsste aber in weiteren Studien noch geprüft werden.

7. Zusammenfassung

7.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

NEN sind seltene maligne Tumore, die ihren Ursprung im diffusen neuroendokrinen System haben. Durch den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt sensitiver Diagnostikmethoden ist eine steigende Inzidenz in den letzten Jahren zu beobachten. Sie sind meist langsam wachsend und können bioaktive Amine und Hormone produzieren. Diese Eigenschaft kann die Diagnosefindung unterstützen. Oft wird die Diagnose neuroendokrine Neoplasie jedoch erst im fortgeschrittenem Krankheitsstadium und nach hepatischer Metastasierung gestellt.

Einen neuen Therapieansatz für fortgeschrittene neuroendokrine Tumorerkrankungen stellt, bei positiver SSTR-Expression, die Peptid-Radio-Rezeptortherapie (PRRT) als systemischer Behandlungsansatz dar. Bei hepatischer Metastasierung können lokal-ablative Verfahren, wie die transarterielle perkutane Chemoembolisation (TACE), zur Reduktion der Tumorlast angewandt werden.

Ziel dieser Arbeit war es eine Nachbeobachtung hepatisch metastasierter NEN mit hoher funktioneller Aktivität oder Remissionsdruck nach erfolgter lebergerichteter lokal-ablativer und systemischer Behandlung mit ^{90}Y -[DOTA⁰,Tyr³]-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) und/ oder ^{177}Lu -[DOTA⁰,Tyr³,Thr⁸]-octreotide (^{177}Lu -DOTATATE) zu untersuchen.

Material und Methoden

Untersucht wurde das Überleben von 50 Patienten (37 Männer, 13 Frauen) mit hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumorerkrankung aus dem Tumorregister der Zentralklinik Bad Berka, welche eine Kombinationstherapie aus PRRT und TACE erhalten hatten. Beginn der Beobachtung war die erste TACE mit einem zeitlichen Abstand von höchstens 6 Monaten zur PRRT.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) wurden bei Proportionalität mittels Log-Rank-Test (Mantel Cox) und bei nicht vorliegender Proportionalität nach dem Breslow-Test (generalisierter Wilcoxon-Test) bewertet. Es wurde auf

Signifikanz (Signifikanzniveau = 5 %) geprüft und die Ergebnisse in Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt und mit aktuellen Publikationen verglichen. Laborchemische Veränderungen der Transaminasen (AST, ALT), der alkalischen Phosphatasen, des Gesamtbilirubins, des Kreatinins und Blutbildveränderungen (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) im Therapieverlauf wurden mit Hilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) bewertet und verglichen.

Ergebnisse

Die kombinierte Therapie aus PRRT und TACE stellt eine Therapiealternative für hepatisch metastasierte NEN dar. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 16 Monate. Die mediane Zeit bis zum Eintritt einer Progression der Tumorerkrankung belief sich auf 5 Monate. Das 1-Jahres-Überleben unter Therapie betrug 56 %. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Tumorlokalisation, dem Karnofskyindex, des Tumorgradings, der kumulativen Gesamtbestrahlung, der Interventionszyklen unter der TACE, bei präinterventioneller Chemotherapie und hinsichtlich der Metastasierungswege. Das mittlere Überleben bei pankreatischer Primärlokalisation war signifikant kürzer gegenüber Lokalisationen anderer Organe ($p = 0,012$). Das PFS zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied und war bei pankreatischer Lokalisation ($p = 0,02$) kürzer. Ein Karnofskyindex ≤ 70 ging mit einem kürzeren Gesamtüberleben einher als ein Index > 70 ($p = 0,02$). Bezüglich des proliferationsbasierten Gradings zeigten sich signifikante Unterschiede in den Stadien 2 und 3 im Gesamtüberleben ($p = 0,026$). Mit Zunahme der kumulativen Gesamtbestrahlung war eine deutlich längere mediane Überlebenszeit festzustellen ($p = 0,042$). Auch die Krankheitsprogression konnte mit steigender Anzahl der TACE-Interventionen verzögert werden ($p = 0,009$).

Ein Überlebens- oder Progressionsvorteil konnte in der führenden Nuklidverwendung unter der PRRT nicht belegt werden ($p > 0,05$). Jedoch kann sich die Krankheitsprogression mit beginnender TACE unter der Kombinationstherapie positiv auswirken ($p = 0,033$). Das mediane Gesamtüberleben zeigte sich bei primärer TACE-Intervention mit 41 Monaten

deutlich länger als bei primärer PRRT mit 13 Monaten ($p = 0,062$). Bei präinterventionell erhaltener Chemotherapie zeigte sich das PFS ($p = 0,015$) und das OS ($p = 0,036$) überraschenderweise kürzer als ohne vorangegangene Therapie.

Bezüglich des bestmöglichen morphologischen Tumoransprechens (nach RECIST und PERCIST) unter Therapie konnte bei 28 % der Patienten eine partielle Krankheitsrückbildung (PR) und bei 24 % eine stabile Krankheitsentwicklung (SD) erreicht werden. Eine komplette Remission (CR) der neuroendokrinen Erkrankung zeigte sich nicht. Bei 26 % des Patientenguts konnte die Krankheitsprogression nicht verzögert werden.

Beide Therapiemethoden wurden in der Literatur als gut verträglich beschrieben. Nebenwirkungen zeigten sich nur selten. Es war ein laborchemischer Anstieg \geq Grad 3 nach CTCAE der Transaminasen bei 58 %, der alkalischen Phosphatase bei 30 % und des Bilirubins bei 18 % zu beobachten. Ein Kreatininanstieg \geq Grad 3 war lediglich bei 8 % der Patienten festzustellen. Eine Leukozyto- und Thrombozytopenie war nur sehr selten nachweisbar. Ein Hämoglobinabfall \geq Grad 3 wurde bei 36 % der Patienten unter der Doppeltherapie beobachtet.

Schlussfolgerung

Die Behandlung hepatisch metastasierter NEN mit der Kombination aus PRRT und lokal-ablativer TACE kann ein Ansprechen der Tumormassen hervorrufen und so eine Verzögerung der Tumorprogression und dadurch ein längeres Gesamtüberleben als Folge haben. Die Kombinationstherapie stellt gegenwärtig eine vielversprechende Behandlungsoption dar. Standardisierte einheitliche Therapieprotokolle der Interventionsabfolgen sind derzeit nicht vorhanden. Daraus abgeleitet, sollte eine sequentielle Intervention immer im Rahmen eines interdisziplinären Gremiums getroffen werden und weitere Untersuchungen mit dem Ziel eines standardisierten Therapieregimes gefordert werden.

7.2 Englische Zusammenfassung

Background and Aim

NEN are rare malignant tumors having their origin in the diverse neuroendocrine system. An increasing incidence has been observed in recent years due to scientific and technical advances of diagnosis. NEN are usually slow-growing and some produce bioactive amines and hormones. The diagnosis of neuroendocrine neoplasia is frequently made only at an advanced stage of disease and after hepatic metastasis. A novel systemic therapeutic approach based on the expression of SSTR, is peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). In hepatic metastases, local ablative procedures such as transarterial percutaneous chemoembolization (TACE) can be useful to reduce the tumor load. The aim of this study was to investigate the efficacy of local ablative and systemic treatment with ^{90}Y - [DOTA⁰, Tyr³] octreotide (^{90}Y -DOTATOC) and / or ^{177}Lu - [DOTA⁰, Tyr³, Thr⁸] -octreotide (^{177}Lu -DOTATATE) in NEN with liver metastases and high functional activity.

Material and Methods

The tumor register of the Zentralklinik Bad Berka was analyzed. Survival in 50 patients (37 males, 13 females) with liver metastases of neuroendocrine neoplasms, which received a combination therapy of PRRT and TACE, was investigated. The start of the analysis was the first TACE with a maximum interval of 6 months to PRRT.

Survival probabilities (OS and PFS) were assessed according to the log rank test (Mantel Cox) when proportional, and in the absence of proportionality, according to the Breslow test (generalized Wilcoxon test). It was tested for significance (significance level = 5 %) and the results in Kaplan - Meier curves were graphically compared with the current literature. Laboratory changes of transaminases (AST, ALT), alkaline phosphatase, total bilirubin, creatinine and changes in blood counts (hemoglobin, leukocytes, thrombocytes) were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).

Results

Combined therapy of PRRT and TACE is a therapeutic alternative for NEN metastasized to the liver. Median overall survival (OS) was 16 months and median time to progression was 5 months. The 1-year survival rate under therapy was 56 %. Statistically significant differences were found regarding tumor localization, Karnofsky index, tumor grading, cumulative total irradiation, number of interventions, pre-interventional chemotherapy, and site of metastasis. Mean survival for pancreatic primary tumor was significantly shorter as compared to the localization in other organs ($p = 0.012$). PFS also showed a significant difference and was shorter with pancreatic localization ($p = 0.02$). A Karnofsky index ≤ 70 was associated with shorter overall survival than an index > 70 ($p = 0.02$). Regarding proliferation-based grading, significant differences were found between G2 and G3 tumors concerning the overall survival ($p = 0.026$). A significantly longer median survival was observed as the cumulative administered total radioactivity increased, ($p = 0.042$). The disease progression was also delayed with increasing number of TACE interventions ($p = 0.009$).

Overall and progression-free survival were not affected by the radionuclide used for PRRT ($p > 0.05$). However, disease progression was delayed when TACE was initially applied in the combination therapy ($p = 0.033$). Median overall survival was significantly longer in primary TACE as first intervention than in primary PRRT at 41 months vs 13 months, respectively ($p = 0.062$). When chemotherapy was administered prior to intervention, the PFS ($p = 0.015$) and the OS ($p = 0.036$) were shorter than without previous chemotherapy.

The tumor response under therapy was determined according to morphological (RECIST) and molecular (PERCIST) response criteria. A partial remission (PR) of the disease was achieved in 28 % of patients and a stable disease (SD) in 24 %. A complete remission (CR) of the neuroendocrine tumor metastases was not observed. In 26 % of the patient population, disease progression could not be delayed.

Both therapeutic methods have been described in literature as having been generally well tolerated with rare occurrence of side effects. There was an

increase (\geq grade 3 according to CTCAE) of transaminases in 58%, of alkaline phosphatase in 30 % and of bilirubin in 18 % of the patients. An increase in creatinine level of \geq grade 3 was noted in only 8 % of the patients.

Leukocytopenia and thrombocytopenia were only very rarely detectable. A decline in hemoglobin (\geq grade 3) was observed in 36 % of the patients receiving the combination therapy.

Conclusion

Combination therapy of NEN metastasized to the liver by using PRRT and local ablative TACE results in response of the tumor masses, delay of the tumor progression and thus prolonging the overall survival. Combination therapy is currently a promising therapeutic option. Standardized therapy protocols for the sequence of therapies are currently not available. A combination of therapeutic modalities and sequential intervention should be considered within the framework of an interdisciplinary tumor board. Further studies for standardizing the treatment regimens are warranted.

8. Übersicht der laborchemischen Veränderungen unter Therapie

Abbildung 33: Verlauf der Aspartat-Aminotransferase unter Therapie

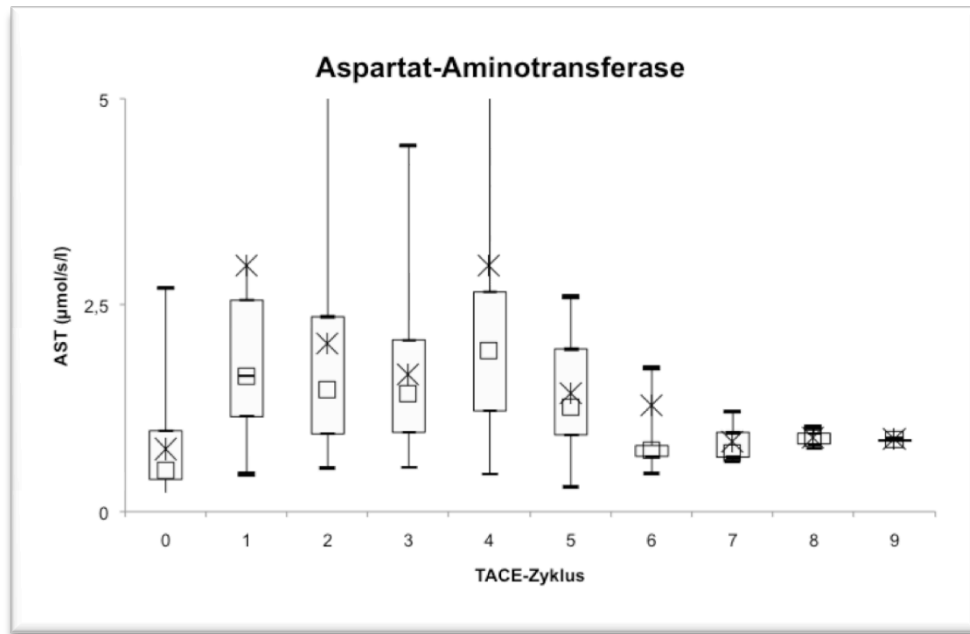


Abbildung 34: Verlauf der Alanin-Aminotransferase unter Therapie

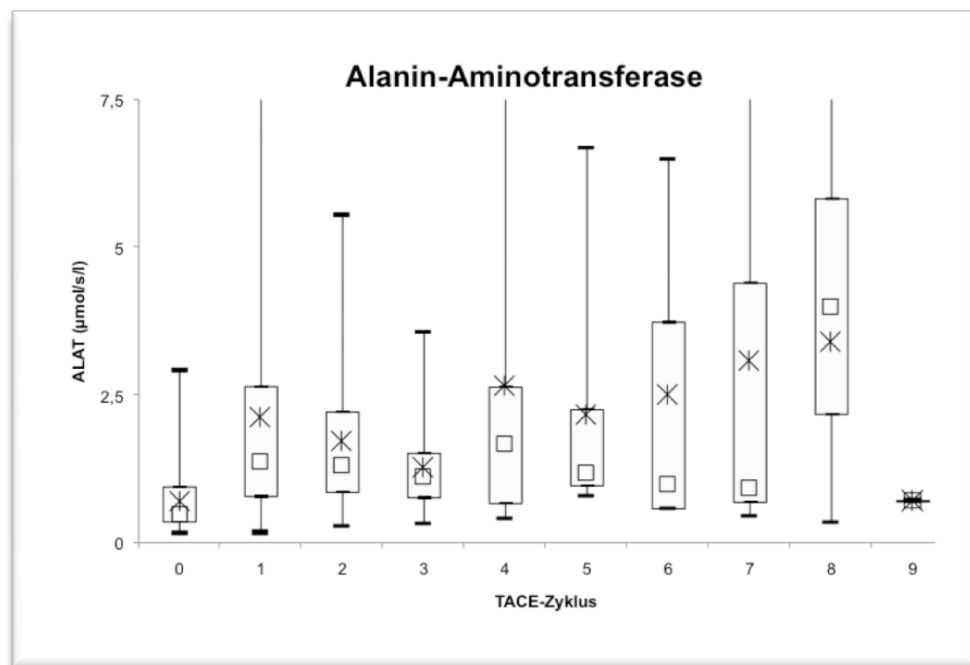


Abbildung 35: Verlauf der alkalischen Phosphatase unter Therapie

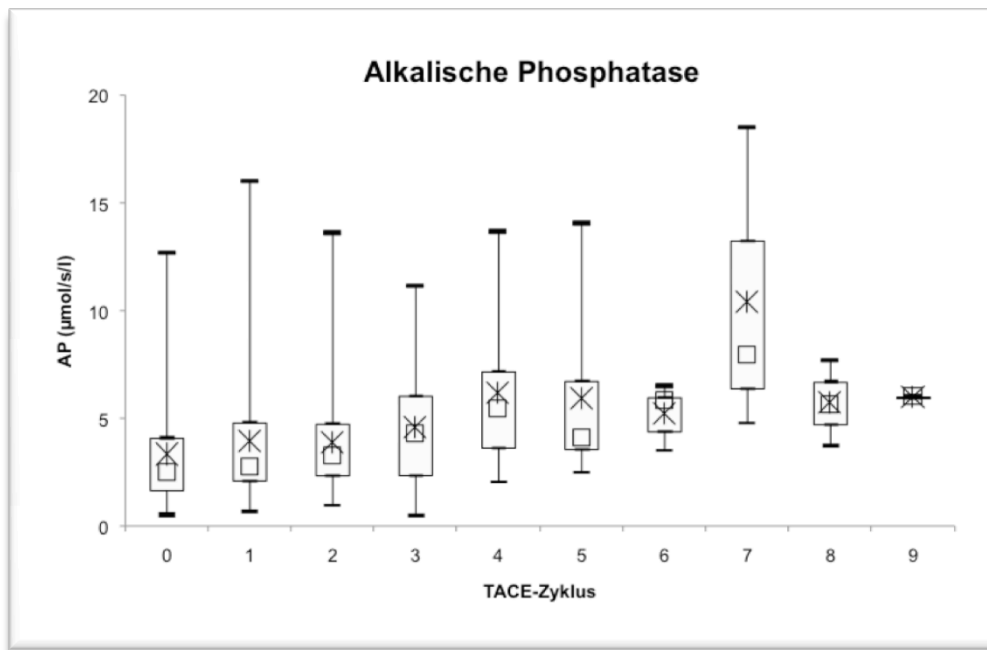


Abbildung 36: Verlauf des Bilirubin unter Therapie

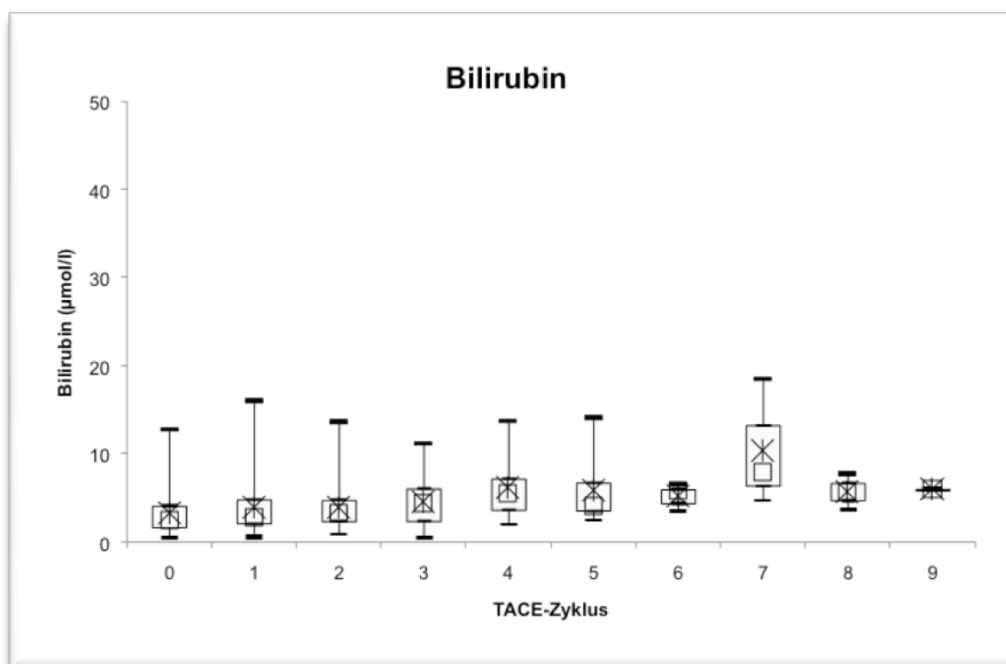


Abbildung 37: Verlauf der Leukozyten unter Therapie

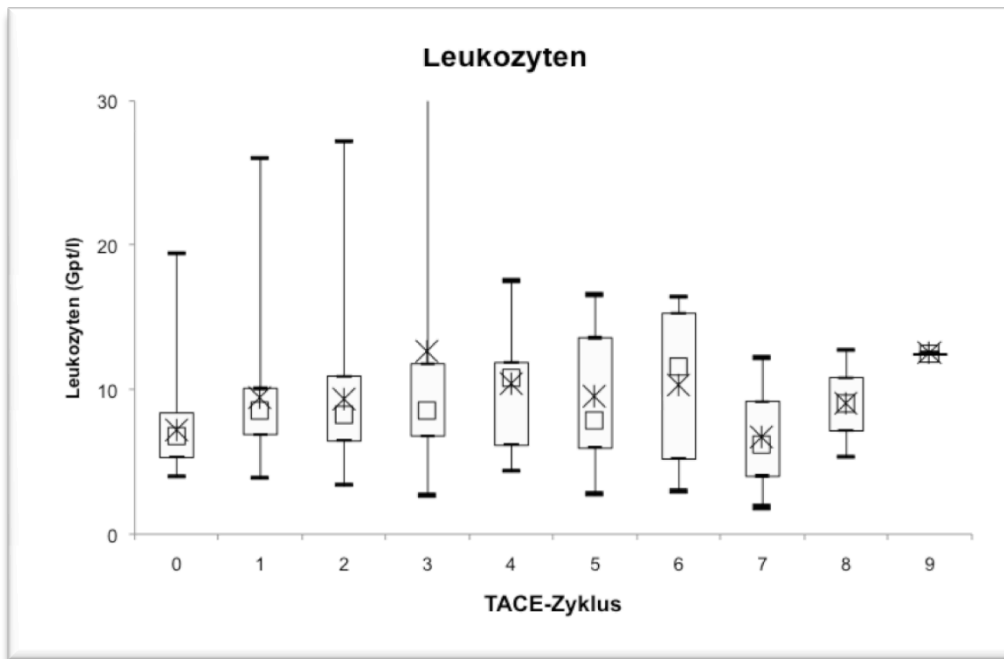


Abbildung 38: Verlauf der Thrombozyten unter Therapie

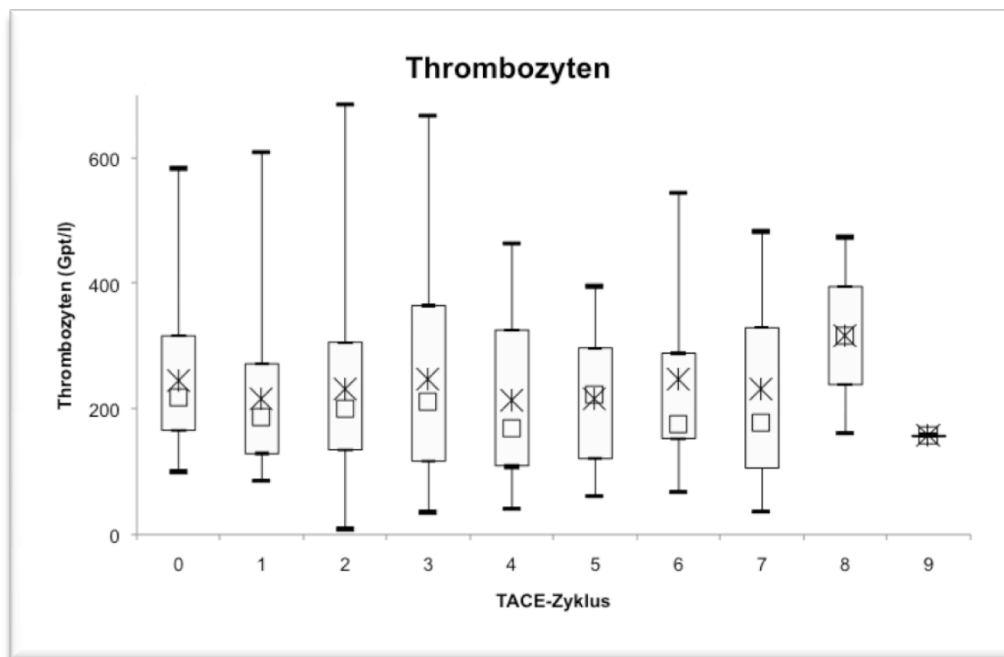


Abbildung 39: Verlauf des Hämoglobin unter Therapie

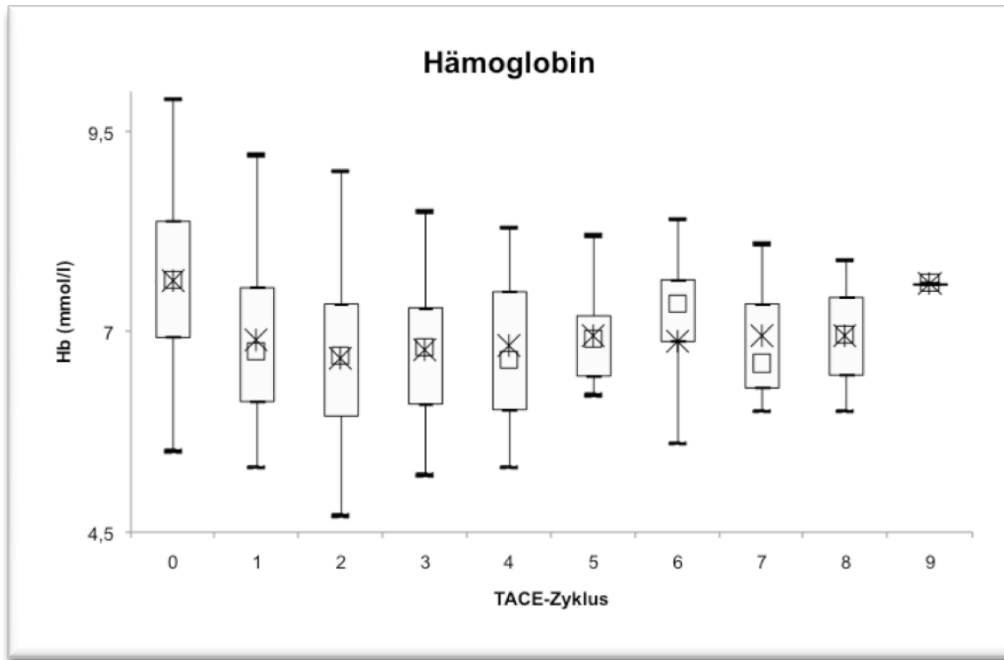
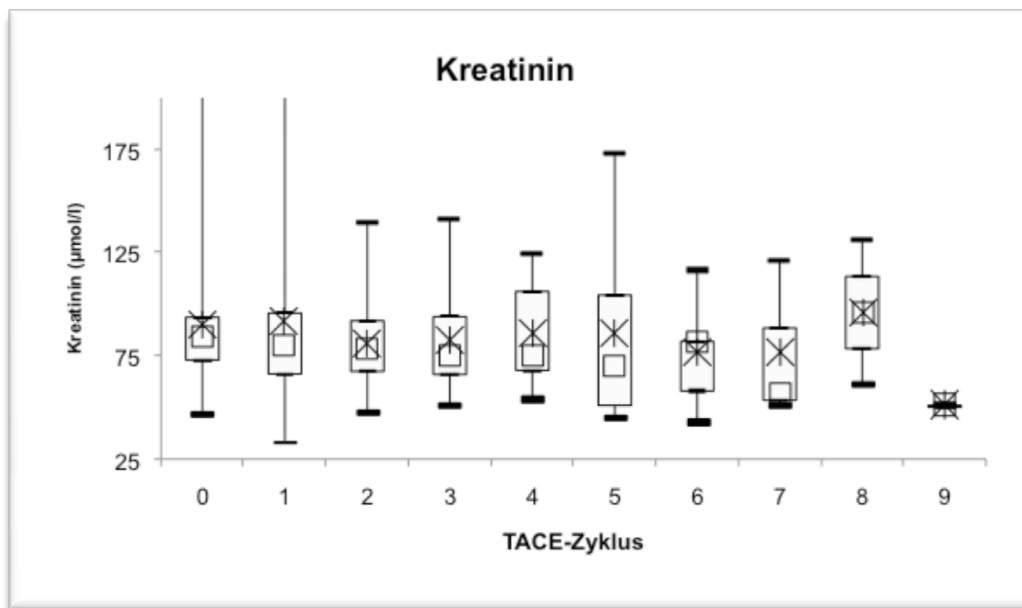


Abbildung 40: Verlauf des Kreatinin unter Therapie



9. Anhang

9.1 Abkürzungen

Bq	Becquerel
CD56-Antigen	Neural cell adhesion molecule
CgA	Chromogranin A
CR	komplette Remission (engl. complete response)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0
CTx	Chemotherapie
CUP	Carcinoma of unknown primary
DOTA-TOC	1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetat- Tyr ³ Octreotid
DOTA-NOC	DOTA-1-Nal ³ -Octreotid
DOTA-TATE	DOTA-D-Phe ¹ -Tyr ³ -Thr ⁸ -Octreotid
DTPA	Diäthylen-triaminpentaessigsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Index
ECT	Emissionscomputertomographie
ENETS	European NET Society
EUS	Endosonographie
FDG	Fluor-Desoxy-Glukose
FDO-PA	¹⁸ F-Dihydroxyphenylalanin
Gd-DTPA	Diethylentriaminpentanessigsäure
GEP-NET	gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore
GH	Growth Hormon = Somatotropin
HR	Hazard Ratio
HTP	¹¹ C-Hydroxytryptophan
IOUS	intraoperativer Ultraschall
IGF	Insulin-like growth factor
INF-α	Interferon-α
Ki-67	Proliferationsindex
LAR-Octreotid	Long-Acting-Release-Octreotid

MDCT	Multidetektorcomputertomographie
MRA	MR-Angiographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NSE	neuronenspezifische Enolase
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PD	Progression (engl. progressive disease)
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronenemissionstomographie
PR	partielle Remission (engl. partial response)
RFA	Radiofrequenzablation
PFS	progression-free survival = progressionsfreies Überleben
PGP9.5	Gen Produkt 9.5
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	stabile Erkrankung (engl. stable disease)
SE	Standardfehler
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SMS-Analoga	Somatostatinanaloga
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SSTR	Somatostatinrezeptor
SWOG	South West Oncology Group
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TNM	T = Tumor, N = Nodes = Lymphknoten, M = Metastasen
TPD52	Tumorprotein D52
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organisation
1A1	Aldehyddehydrogenase
5-HIES	5-Hydroxy-Indol-Essigsäure
¹⁸ F	¹⁸ Fluor
⁶⁴ Cu	Kupfer
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Gallium
⁶⁸ Ga-SMS-R-PET/CT	⁶⁸ Ga-markierten SMS-Rezeptor-PET/CT
^{99m} Tc	^{99m} Technetium
⁹⁰ Y	⁹⁰ Yttrium
¹¹¹ In	¹¹¹ Indium
¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lutetium

9.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Lebermetastasen eines 57-jährigen Patienten im Segment VI und VII einer neuroendokrinen Neoplasie mit Primum im Pankreas (Ki-67: < 2 %) mittels CT sagittal (A) und axial (C); mittels ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT-Fusionen sagittal (B) und axial (D)
- Abbildung 2: intraoperatives Leberpräparat mit multipler Lebermetastasierung eines 50-jährigen Patienten mit neuroendokriner pankreatischer Tumorerkrankung
- Abbildung 3: Neuroendokriner Tumor mit heterogener Lebermetastase, CT- Abdomen transversal mit randständiger kontrastmittelanreichernder und unregelmäßig konfigurierender Läsion der Leber im Segment VI/ VII vor TACE (A); digitale Subtraktionsangiographie mit Perfusionsdarstellung vor TACE (B); Hypodense Läsion nach TACE im Sinne einer nekrotisierenden Läsion der Leber im Segment VI/ VII (C); Kon-

trastmittelabbruch in der digitalen Subtraktionsangiographie (D)

- Abbildung 4: 71-jähriger Patient mit neuroendokriner gut differenzierter Neoplasie des Rektums und multiplen Leberfiliae im SSTR-positiven ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT vor PRRT (A) und nach 3 Zyklen PRRT mit kompletter Remission der Leberlast (B)
- Abbildung 5: Altersverteilung nach Altersgruppen
- Abbildung 6: Verteilung nach Geschlecht
- Abbildung 7: Verteilung des Karnofsky-Index
- Abbildung 8: Verteilung der Primärtumorlokalisation
- Abbildung 9: Verteilung der Fernmetastasierung
- Abbildung 10: Übersicht der erhaltenen Operationen
- Abbildung 11: Verteilung der Immunhistochemie für Chromogranin
- Abbildung 12: Verteilung der Immunhistochemie für Synaptophysin
- Abbildung 13: Proliferationsbasiertes Grading der neuroendokrinen Neoplasien
- Abbildung 14: Verteilung der Radionuklide unter der PRRT
- Abbildung 15: Verteilung der verwendeten Nuklide nach Geschlecht
- Abbildung 16: Verteilung der kumulativ verabreichten Gesamtaktivität
- Abbildung 17: Gesamtüberleben der Patienten ab dem Beginn der PRRT
- Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patienten unter der Therapie
- Abbildung 19: Progressionsfreie Zeit der Patienten unter der Therapie
- Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Geschlecht
- Abbildung 21: Gesamtüberleben nach dem Karnofsky-Index
- Abbildung 22: Gesamtüberleben nach der Primärlokalisation der NEN
- Abbildung 23: Progressionsfreie Zeit nach der Primärlokalisation der NEN
- Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Resektion des Primärtumors
- Abbildung 25: Gesamtüberleben nach Chemotherapie
- Abbildung 26: Progressionsfreie Zeit nach Chemotherapie
- Abbildung 27: Gesamtüberleben nach Tumorgading
- Abbildung 28: Progressionsfrei Zeit bei ossärer Metastasierung
- Abbildung 29: Gesamtüberleben nach verabreichter Gesamtaktivität
- Abbildung 30: Progressionsfreie Zeit nach TACE

Abbildung 31:	Gesamtüberleben nach führender Therapieintervention
Abbildung 32:	Progressionsfreie Zeit nach führender Therapieintervention
Abbildung 33:	Verlauf der Aspartat-Aminotransferase unter Therapie
Abbildung 34:	Verlauf der Alanin-Aminotransferase unter Therapie
Abbildung 35:	Verlauf der alkalischen Phosphatase unter Therapie
Abbildung 36:	Verlauf des Bilirubin unter Therapie
Abbildung 37:	Verlauf der Leukozyten unter Therapie
Abbildung 38:	Verlauf der Thrombozyten unter Therapie
Abbildung 39:	Verlauf des Hämoglobin unter Therapie
Abbildung 40:	Verlauf des Kreatinin unter Therapie

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Hypersekretionssyndrome
Tabelle 2:	Klassifikation gastroenteropankreatischer NEN nach der WHO 2010
Tabelle 3:	Nuklearmedizinische Verfahren NEN
Tabelle 4:	Kontraindikationen der transarteriellen Chemotherapie
Tabelle 5:	Laborchemische Normwerte zur Durchführung der PRRT
Tabelle 6:	Schweregrade laborchemischer Parameter nach CTCAE v3.0
Tabelle 7:	Schweregrade laborchemischer Parameter nach CTCAE v3.0
Tabelle 8:	Skaleneinteilung des Karnofsky-Index
Tabelle 9:	Übersicht der Nuklide in der PRRT
Tabelle 10:	Übersicht der Nuklide in der PRRT
Tabelle 11:	Übersicht über die kumulativ verabreichte Gesamtaktivität unter der PRRT
Tabelle 12:	PRRT vor und nach dem Beginn der TACE
Tabelle 13:	Übersicht der Transaminasen- und Cholestasewerte unter Therapie nach den CTCAE v3.0
Tabelle 14:	Übersicht Blutbild- und Kreatininwerte unter Therapie nach den CTCAE v3.0

Tabelle 15:	Tumoransprechen nach 6 Monaten
Tabelle 16:	Bestes Tumoransprechen unter Therapie im gesamten Beobachtungsverlauf
Tabelle 17:	Altersabhängiges progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben
Tabelle 18:	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach dem Karnofsky-Index
Tabelle 19:	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Chemotherapie
Tabelle 20:	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach dem Tumorgrading
Tabelle 21:	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach der Nuklidverwendung in der PRRT
Tabelle 22:	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach verabreichter Gesamtkaktivität
Tabelle 23:	Publizierte Studien der PRRT der letzten Jahre bei hepatisch metastasierter NEN
Tabelle 24:	Publizierte Studien der TACE der letzten Jahre bei hepatisch metastasierter NEN

9.4 Übersichtsverzeichnis

Übersicht 1:	Charakteristika des gesamten Patientkollektivs
Übersicht 2:	Zusammenfassung der univariaten Analyse der verschiedenen Subgruppen

9.5 Literaturverzeichnis

- 1 Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G: Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 199;25(1):79-83.
- 2 Alkatout I, Friemel J, Sitek B, Anlauf M, Eisenach PA, Stühler K, Scarpa A, Perren A, Meyer HE, Knoefel WT, Klöppel G, Sipos B: Novel prognostic markers revealed by a proteomic approach separating benign from malignant insulinomas. *Mod. Pathol* 2005;28(1):69-79.
- 3 Altman DG, Bland JM: Time to event (survival) data. *BMJ* 1998; 317(7156):468-469.
- 4 Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR: Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med* 2011;52 Suppl 2:42S-55S.
- 5 Amthauer H, Ruf J, Rösch T, Ricke J: Bildgebung bei Neuroendokrinen Tumoren – Ultraschall-, CT- und MRT-Diagnostik. *Onkologe* 2004;10:588–597.
- 6 Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT, Pavel M, Klöppel G: Pathologie neuroendokriner Tumore. *Chirurg* 2011;82:567-573.
- 7 Anlauf M, Neumann M, Bomberg S, Luczak K, Heikau S, Gustmann C, Antke C, Ezziddin S, Fottner C, Pavel M, Pape UF, Rinke A, Lahner H, Schott M, Cremer B, Hörsch D, Baum RP, Groh U, Alkatout I, Rudlowski C, Scheler P, Zirbes TK, Hoffmann J, Fehm T, Gabbert HE, Baldus SE. Neuroendokrine Neoplasien der Mamma. *Pathologe* 2015;36:261-270.
- 8 Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H: Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(7):982-93.
- 9 Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G: Neuroendokrine Tumoren – Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Onkologe* 2004;10:560–569.
- 10 Arnold R, Simon B: Apudome: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C: *Die Onkologie - Teil 2., Kap. 67* 2004;1630-1651.

- 11 Arrese D, McNally ME, Chokshi R, Feria-Arias E, Schmidt C, Klemanski D, Gregory G, Khabiri H, Shah M, Bloomston M: Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1114-1120.
- 12 Auernhammer CJ, Assmann G, Bartenstein P, Haug A, Heinemann V, Helmberger T, Hoffmann J, Neu B, Scheidhauer K, Vogelsang H, Zech CJ, Spitzweg C: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *MANUAL Endokrine Tumoren* 2010;8:229-242.
- 13 Auernhammer CJ, Göke B: Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011;60(7):1009-1021.
- 14 Auernhammer CJ, Spitzweg C, Heinemann V, Göke B: Medicinal therapy of metastasized neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Internist* 2012;53:167-176.
- 15 Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, Cuggia M, Mesbah H, Clement B, Boucher E, Garin E: High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med* 2014;55(11):1786-90.
- 16 Barnett P: Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine* 2003;20(3):255-264.
- 17 Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S: Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):99S-106S.
- 18 Baum RP, Hofmann M: Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumore. *Onkologe* 2004;10:598-610.
- 19 Baum RP, Söldner J, Schmückling M, Niesen A: Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren, Klinische Indikationen und Erfahrungen mit 90Yttrium-markierten Somatostatinanaloga. *Onkologe* 2004;10:1098-1110.

- 20 Baum RP, Prasad V, Hommann M, Hörsch D: Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results in Cancer Research* 2007;170:225–42.
- 21 Baum RP, Prasad V, Hörsch D: Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors Using Ga-68 Labeled Peptides (Somatostatin Receptor PET/CT). *Der Nuklearmediziner* 2009;32:1-15.
- 22 Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöppel G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Bürk CG, Hoffmann J, Goretzki P, Pape UF, Weitere Vertreter des deutschen NET-Registers: Neuroendocrine Tumours of the GI tract – Data from the German NET Registry. *Zentralbl Chir* 2014;139:276-283.
- 23 Bender R, Lange S, Ziegler A: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan – Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e36-e39.
- 24 Berge T, Linell F: Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976;84:322-330.
- 25 Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16(3):978-85.
- 26 Bläker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF: Pathohistological findings in liver metastases. *Radiologe* 2001;41(1):1-7.
- 27 Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Mäcke HR, Chinol M, Paganelli G: Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(2):207-216.
- 28 Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G: Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1847-1856.
- 29 Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, Bartolomei M, Lombardo D, Ferrari ME, Sansovini M, Chinol M, Paganelli G: Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(12):2125-2135.

- 30 Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, Lepensky C, Kwekkeboom DJ, Baum RP, Krenning EP, Modlin IM: Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):5-19.
- 31 Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, Rilling WS, Geschwind JF, Salem R, Vedantham S, Cardella JF, Soulen MC: Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(12):1469-1478.
- 32 Bruix J, Sala M, Llovet JM: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S179-188.
- 33 Bushnell DL, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA: 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1652-1659.
- 34 Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P: Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007;25(15):1967-73.
- 35 Campana D, Capurso G, Partelli S, Nori F, Panzuto F, Tamburrino D, Cacciari G, Delle Fave G, Falconi M, Tomassetti P: Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(8):1197-1205.
- 36 Capella, C, Heitz, PU, Hofler, H, Solcia, E, Kloppel, G: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch, Vol.* 1995;425(6):547-560.
- 37 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-233.
- 38 Christante D, Pommier S, Givi B, Pommier R: Hepatic artery chemoinfusion with chemoembolization for neuroendocrine cancer with

progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery* 2008;144(6):885-893; discussion 893-894.

39 Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, De Apollonia L: Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol* 2003;14(7):1135- 1141.

40 Cioffi U, De Simone M, Ferrero S, Ciulla MM, Lemos A, Avesani EC: Synchronous adenocarcinoma and carcinoid tumor of the terminal ileum in a Crohn's disease patient. *BMC Cancer* 2005;5:157–161.

41 Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Luciano M: 2010 Somatostatin Analogues: Treatment of Pituitary and Neuroendocrine Tumors. *Progress in Brain Research*. Elsevier 2010;281-294.

42 Costa F, Domenichini E, Garavito G, Medrano R, Mendez G, O'Connor J, Rojas W, Torres S, Younes R, Fave GD, Öberg K: Management of neuroendocrine tumors: A meeting of experts from Latin America. *Neuroendocrinology* 2008;88:235– 242.

43 de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP: Combination radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46:13S-7S.

44 Dong XD, Carr BI: Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol* 2011;28(Suppl 1):S286-290.

45 Deshaies EM, Adamo MA, Qian J, DiRisio DA: A carcinoid tumor mimicking an isolated intracranial meningioma. Case report. *J Neurosurg* 2004;101:858-860.

46 Duan H, Hoffmann M: Selective internal radiotherapy (SIRT) of liver tumors. *Radiologe* 2015;55(1):48-52

47 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-247.

- 48 Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, Willinek W, Biersack HJ, Sabet A: Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):925-933.
- 49 Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K: Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007;18(1):13-19.
- 50 Fiore F, Del Prete M, Franco R, Marotta V, Ramundo V, Marciello F, Di Sarno A, Carratù AC, de Luca di Roseto C, Colao A, Faggiano A: Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014;47(1):177-182.
- 51 Forrer F, Uusijärvi H, Storch D, Maecke HR, Mueller-Brand J: Treatment with ¹⁷⁷Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2005;46(8):1310-1316.
- 52 Forrer F: Zielgerichtete, rezeptorvermittelte Radionuklidtherapie (Radiopeptidtherapie) neuroendokriner Tumoren. *Nuklearmedizin* 2008;31(2):114-131.
- 53 Forster RE, Small SA, Tang Y, Heaysman CL, Lloyd AW, Macfarlane W, Phillips GJ, Antonijevic MD, Lewis AL: Comparison of DC Bead-irinotecan and DC Bead-topotecan drug eluting beads for use in locoregional drug delivery to treat pancreatic cancer. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21(9):2683-2690.
- 54 Fottner C, Weber MM: Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts. *Internist* 2012;53:131-144.
- 55 Frilling A, Weber F, Saner F, Bockisch A, Hofmann M, Mueller-Brand J, Broelsch CE: Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2006;140(6):968-977.
- 56 Frilling A, Clift AK: Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2015;121(8):1172-86.
- 57 Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J,

Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R: Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21(9):1794-1803.

58 Gaur SK, Friese JL, Sadow CA, Ayyagari R, Binkert CA, Schenker MP, Kulke M, Baum R: Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(3):566-572.

59 Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM: Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008;20:1-12.

60 Haug A, Pfluger T, Schnabel PA, Zaba O: Management of tumors with neuroendocrine differentiation, *Onkologie* 2013;36(6):9-13.

61 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM: Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113:2655–2664.

62 Hecq JD, Lewis AL, Vanbeckbergen D, Athanosopoulos A, Galanti L, Jamart J, Czuczman P, Chung T: Doxorubicin-loaded drug-eluting beads (DC Bead®) for use in transarterial chemoembolization: a stability assessment. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19(1):65-74.

63 Helland SK, Prosch AM, Viste A: Carcinoid tumours in the gastrointestinal tract – a population-based study from Western Norway. *Scand J Surg* 2006;95:158–161.

64 Holzer K: Gastroenteropatic neuroendocrine tumors: targeted diagnostics and therapy. *Chirurg* 2014;85(8)731-44.

65 Hommann M, Kaemmerer D, Hörsch D, Kulkarni HR, Robiller F, Baum RP: Bedeutung der PET/CT für die Chirurgie neuroendokriner Neoplasien. *Chirurg* 2014;85:500-504.

66 Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, Torkler C, Kloska SP, Weinlich M, Benda N, Pereira P, Claussen CD: Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: Which factors determine therapeutic response and survival? *Rofo* 2004;176(3):375-385.

- 67 Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP: Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216:163–171.
- 68 Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, Granberg D, Lubberink M: Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2015;56(2):177-182.
- 69 Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, Mäcke HR, Rochlitz C, Müller-Brand J, Walter MA: Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2416-2423.
- 70 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010;45:234-243.
- 71 Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, Murthy R, Ahrar K, Madoff DC, Wallace MJ, Hicks ME: Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;31(2):299-307.
- 72 Karnofsky DA, Burchenal JH: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196.
- 73 Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C: Pathologic response and microdosimetry of (⁹⁰)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1552-1563.
- 74 Kjaer A, Knigge U: Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(6):740-747.

- 75 Klöppel G, Anlauf M: Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:507-517.
- 76 Klöppel G: Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;21(1):15–31.
- 77 Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P: Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Archiv* 2007;451(Suppl.1):S9–S27.
- 78 Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol A, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec J, Wiedenmann B, Papotti M, Rindi G, Plöckinger U: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):162-166.
- 79 Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS: The ENETS and UICC TNM classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: comment. *Pathologie* 2010;31(5):353-354.
- 80 Komminoth P, Perren A: Was ist neu in der Pathologie neuroendokriner Tumoren des Pankreas? *Pathologie* 2015;36:220-228.
- 81 Kress O, Wagner HJ, Wied M, Klose KJ, Arnold R, Alfke H: Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors-a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003;68(2-3):94-101.
- 82 Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D: Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(10):1788-1797.
- 83 Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'dorisio TM, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke HR, Krenning EP: Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):62S-66S.

- 84 Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP: Radiolabeled somatostatin analog [177Lu- DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2754-2762.
- 85 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124-2130.
- 86 Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, Vitek P, Sundin A, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):184-189.
- 87 Lawrence B, Gustafsson B, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM: The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:1-18.
- 88 Libicher M, Bovenschulte H: Arterial embolization of hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Radiologe* 2009;49(3):233-241.
- 89 Lubienski A, Simon M, Lubienski K, Gellissen J, Hoffmann RT, Jakobs TF, Helmberger T: Update on chemoinfusion and chemoembolization treatments. *Radiologe* 2007;47(12):1097-1106, 1108.
- 90 Maasberg S, Anlauf M, Rinke A, Quietzsch D, Groß V, Scheerer F, Bornscheid J, Sauerbruch T, Pape UF, Hörsch D: Die WHO-Klassifikation 2010 und ihr Stellenwert als prognostischer Markern in gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren des deutschen NET-Registers. *Z Gastroenterol* 2011;49:P187.
- 91 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY: Updated Population-Based Review of Carcinoid Tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-122.
- 92 Mahnken AH: Transarterial ablative therapy of hepatocellular carcinoma *Radiologe* 2014;54(7):685-693.
- 93 Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme MP, Rebours V, Couvelard A, Pelletier AL, Zappa M, Pilleul F, Hentic O, Hammel P,

Ruszniewski P: Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology* 2012;96(4):294-300.

94 Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, Weber M, Trattinig S, Karanikas G: Are contrast media required for (68)Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumours of the abdomen? *Eur Radiol* 2012;22(4):938-46.

95 Meeker A, Heaphy C: Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2014;386:101–120.

96 Metz DC, Jensen RT: Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology* 2008;135(5):1469-1492.

97 Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.

98 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD: Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.

99 Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK: Gastrointestinal Carcinoids: The Evolution of Diagnostic Strategies. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40(7):572-582.

100 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.

101 Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI: Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):169-188.

102 Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Holtt V, Steinke R, Lehnert H: Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5150-5157.

103 Nanni C, Rubello D, Fanti S: 18F-Dopa PET/CT and neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:509–513.

104 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO

and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-related Cancer* 2010;17:909-918.

105 Niessen C, Wiggermann P, Velandia C, Stroszczyński C, Pereira PL: Transarterial chemoembolization - status quo in Germany. *Rofo* 2013;185(11):1089-1094.

106 Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-773.

107 Öberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumors – a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl.2):S3-S8.

108 Öberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S: Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):223-227.

109 Öberg K, Castellano D: Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30(Suppl 1):3–7.

110 Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group: Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii124-130.

111 Panzuto F, Falconi M, Nasoni S, Angeletti S, Moretti A, Bezzi M, Gualdi G, Poletti E, Sciuto R, Festa A, Scopinaro F, Corleto VD, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. 2003. Staging of digestive endocrine tumours using helical computed tomography and somatostatin receptor scintigraphy. *Annals of Oncology*, 14:586-591

112 Panzuto F, Nasoni S, Falconi M., Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Fave GD: Prognostic factors and survival in endocrine tumour patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:1083-1092.

113 Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhming M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B: Prognostic factors of long-term outcome in

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1083–97.

114 Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossmann A, Barcelona Consensus Conference participants: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasm from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-156.

115 Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G: Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002;440(5):461-75.

116 Pavel M: Metastatic neuroendocrine neoplasms. Non-surgical treatment strategies. *Chirurg* 2011;82(7):612-617.

117 Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R, Barcelona Consensus Conference participants: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176.

118 Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ: Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology* 2006;241:796–801.

119 Pitt SC, Knuth J, Keily JM, McDermott JC, Weber SM, Chen H, Rilling WS, Quebbeman EJ, Agarwal DM, Pitt HA: Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1951-1960.

120 Plöckinger U, Wiedenmann B: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Z Gastroenterol* 2004;42:517–526.

121 Plöckinger U, Wiedenmann B: Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren. International Medical Publishers: London, Boston 2008;S.18-121

122 Plöckinger U, Wiedenmann B: Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):145-162.

- 123 Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C: 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012;52(12):1864-70.
- 124 Pöppel G, Helmberger T, Münzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K: Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20(2):200-208.
- 125 Prasad V, Ambrosini V, Abass A, Fanti S, Baum RP: PET/CT in neuroendocrine tumors: evaluation of receptors status and metabolism. *PET Clin* 2007;2:351–375.
- 126 Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP: Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):67-77.
- 127 Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, Taal BG: Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. *Ann Oncol* 2001;12:1295-1300.
- 128 Ramage JK, Davies AH; EORTC Quality of Life Group: Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(4):483-6.
- 129 Ranson WB: A case of primary carcinom of the ileum. *Lancet* 1890;ii:1020–1023.
- 130 Reidy-Lagunes D, Thornton R: Pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors: what's new, what's old, and what's different? *Curr Oncol Rep* 2012;14:249-256.
- 131 Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Maecke H: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273–282.
- 132 Reubi JC, Waser B, Liu Q, Laissue JA, Schonbrunn A: Subcellular distribution of somatostatin sst2A receptors in human tumors of the nervous and neuroendocrine systems: Membranous versus intracellular location. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3882–3891.

- 133 Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissie JA: Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28:836–846.
- 134 Reubi JC: Peptide receptor expression in GEP-NET. *Virchows Arch* 2007;451:47–50.
- 135 Reznick RH: CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging* 2006;6:163-177.
- 136 Rindi G, Villanacci V, Ubioli A: Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):19–26.
- 137 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec J-Y, Wiedenmann B: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2006;449:395-401.
- 138 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa J-Y, Wiedenmann B: TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2007;451:757-762.
- 139 Rindi G, Wiedenmann B: Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:54–64.
- 140 Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, et al.: TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:764–777.
- 141 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-4663.
- 142 Rockall AG, Reznick RH: Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):43-68.

- 143 Rufini V, Calcagni M, Baum RP: Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Sem Nucl Med* 2006;36:228–247.
- 144 Ruutinen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TW, Mondschein JI, Stavropoulos SW, Trerotola SO: Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(7):847-855.
- 145 Sabet A, Haslerud T, Pape UF, Ahmadzadehfar H, Grünwald F, Guhlke S, Biersack HJ, Ezziddin S: Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(2):205-210.
- 146 Saeger W: Neuroendokrine Tumoren. *Pathologe* 2015;36:217-219.
- 147 Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC: PET-CT for neuroendocrine tumors and nuclear medicine therapy options. *Radiologe* 2009;49(3):217-23.
- 148 Schmid-Tannwald C, Zech CJ, Panteleon A, Sommer WH, Auernhammer C, Herrmann KA: Characteristic imaging features of carcinoid tumors of the small bowel in MR enteroclysis. *Radiologe* 2009;49:242–245.
- 149 Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Reiser MF, Berger F: Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Radiologe* 2014;(10):989-97.
- 150 Scholzen, T und Gerdes, J: The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311-322.
- 151 Seregini E, Maccauro M, Chiesa C, Mariani L, Pascali C, Mazzaferro V, De Braud F, Buzzoni R, Milione M, Lorenzoni A, Bogni A, Coliva A, Lo Vullo S, Bombardieri E: Treatment with tandem [⁹⁰Y]DOTA-TATE and [¹⁷⁷Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(2):223-230.
- 152 Sigal M, Pape UP, Wiedenmann B: Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Ther Umsch* 2012;69(10): 591-596.
- 153 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition, Blackwell Publishing Ltd., Oxford 2010.
- 154 Solcia E, Rindi G, Paolotti D, La Rosa S, Capella C, Fiocca R: Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Oncol* 1999;10(suppl)2:S9- 15.

- 155 Sommer WH, Zech CJ, Bamberg F, Auernhammer CJ, Helck A, Paprottka PM, Notohamiprodjo M, Reiser MF, Herrmann KA: Fluid-fluid level in hepatic metastases: a characteristic sign of metastases of neuroendocrine origin. *Eur J Radiol* 2012;81(9):2127-32.
- 156 Starker LF, Carling T: Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 2008;21:29-33.
- 157 Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, Caplin ME, Buscombe JR, Yu D: Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographic* 2008;28(4):1131-1145.
- 158 Strobel O, Büchler MW: Liver transplantation as effective treatment for non-resectable liver metastases of neuroendocrine tumors. *Chirurg* 2013;84(7):600.
- 159 Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268-275.
- 160 Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK, A: Review of Systemic and Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract. *Cancer Control Journal* 2011;18(2):127-137.
- 161 Strosberg JR, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, Baum R, Mittra E, Hobday T, Hendifar A, Öberg K, Lopera Sierra M, Kwekkeboom D, Ruszniewski P, Krenning E: 177-Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Results of the phase III NETTER-1 trial. Presented at: 2015 European Cancer Congress; September 2016 25-29; Vienna, Austria.
- 162 Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):167-183.
- 163 Tamm EP, Kim EE, Chaan S: Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:409–432.
- 164 Toumpanakis C, Caplin ME: Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013;40(1):56-68.

- 165 Valadares LJ, Costa Junior W, Ribeiro HS, Diniz AL, Coimbra FJ, Herman P: Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors. *Rev Col Bras Cir* 2015;42(1):25-31.
- 166 Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, Barone R, Walrand S, Kooij PP, Bakker WH, Lasher J, Krenning EP: Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46 (Suppl 1):83S-91S.
- 167 Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Bouterfa H, Krenning EP: Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36(2):147-156
- 168 van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ: GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015;172(1):1-8.
- 169 Versari A, Camellini L, Carlinfante G, Frasoldati A, Nicoli F, Grassi E, Gallo C, Giunta FP, Fraternali A, Salvo D, Asti M, Azzolini F, Iori V, Sassatelli R: Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nucl Med* 2010;35(5):321-8.
- 170 Vick C, Zech CJ, Hopfner S, Waggershauer T, Reiser M: Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Radiologe* 2003;43:293–300.
- 171 Villard L, Romer A, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Schindler C, Ng QK, Mäcke HR, Müller-Brand J, Rochlitz C, Briel M, Walter MA: Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1100-6.
- 172 Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M, Lobeck H, Balzer T, del Tredici K, Neuhaus P, Felix R, Hammerstingl RM: Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO

(Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 2003;13:262–272.

173 Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN, Hammerstingl R, Nour-Eldin NE: Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(4):941-947.

174 Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T: Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases. *Rofo* 2011;183(1):12-23.

175 Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.

176 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J: The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12(7):941-945.

177 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43(5):610-616.

178 Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C, Richli WR, Wright K, Gianturco C: Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13(3):153-160.

179 Wasser K, Giebel F, Fischbach R, Tesch H, Landwehr P: Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (Spherex): personal investigations and review of the literature. *Radiologe* 2005;45(7):633-643.

180 Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, Caplin ME: Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54(3):364-72.

- 181 Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W: Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2014;55(4):389-98.
- 182 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB: One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–3072.
- 183 Zalom ML, Waxman AD, Yu R, Lee J, Ih G, Wolin EM: Metabolic and receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: comparison of fludeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography with indium in 111 pentetreotide. *Endocr Pract* 2009;15(6):521-7.
- 184 Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissolle F, Giacomini N, O'Connor J, Méndez G, Roca E; Buenos Aires and La Plata Argentina Argentum Working Group: Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010;42(3):220-5.
- 185 Zangos S, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Eichler K, Balzer J, Vogl TJ: Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach. *Radiologe* 2001;41(1):84-90.
- 186 Zech C, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO: MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 2007;6:43–52.
- 187 Ziegler A, Lange S, Bender R: Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method. *Dtsch Med Wochenschr.*132 2007;Suppl 1:e36-38.
- 188 Ziegler A, Lange S, Bender R: Survival analysis: log rank test. *Dtsch Med Wochenschr.*132 2007;Suppl 1:e39-41.
- 189 Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin IM: The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005;104:2292-2309.

9.7 Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer

„Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg waren die Damen und Herren:

Arnold, Auffarth, Bach, Bärtsch, Batram, Beberhold, Bekeradjian, Beller, Bickert, Büchler, Cambridge, Chorianopoulos, Dalpke, Debus, Demirel, Diem, Dienemann, Draguhn, De Simone, Ehlermann, Enk, Erler, Ewerbeck, Finn, Franke, Friedmann-Bette, Giannitsis, Gotthardt, Grützner, Haefeli, Hakimi, Harberkorn, Harter, Hartmann, Hecker, Heeg, Heil, Herpel, Herzog, Ho, Hörsch, Hohenfellner, Hommann, Junghanss, Katus, Kaya, Kihm, Kilian, Kirsch, Kneser, Konstandin, Korff, Kuner, Kuhse, Loukanova, Lutz, Marti, Martin, Mechtersheimer, Meder, Münzberg, Nawroth, Nawrotzki, Nobiling, Pomer, Rom, Sauer, Schütz, Schneeweiss, Scholz, Schirmacher, Schiltenswolf, Sohn, Steinhäuser, Strelau, Stremmel, Szecsenyi, Ulrich, Wick, Zeier, Zitron.“

9.8 Danksagung

Ich möchte mich bei der Zentralklinik Bad Berka für die Ermöglichung meiner Dissertation bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dieter Hörsch für die Einführung in das wissenschaftliche Denken und die Vergabe des interessanten Themas, sein entgegengebrachtes Vertrauen und die engagierte Betreuung sowie konstruktiven Kritiken.

Mein spezieller Dank gilt Herrn PD Dr. med. Daniel Kämmerer für die Hilfestellungen bei statistischen Fragestellungen. Zudem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Sandor Konya für die Bereitstellung der computertomographischen TACE-Darstellungen und Herrn Dr. med. Harshad Kulkarni für die Bereitstellung der PET/CT-Illustrationen mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. med. Richard P. Baum.

Für die unermüdliche, moralische und motivierende Unterstützung bedanke ich mich recht herzlich bei meiner geliebten Ehefrau Dipl.-Kffr. Kristina Almut Landers und meiner Tochter Charlotte Kristina Landers.